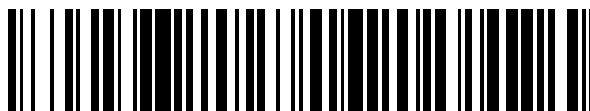


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 172**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 235/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 453/02</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 473/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2014 PCT/IB2014/063795**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15019325**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2014 E 14781943 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 3030560**

54 Título: **Derivados de benzimidazolil-metil urea como agonistas del receptor de ALX**

30 Prioridad:

**09.08.2013 WO PCT/IB2013/056530**

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

**08.11.2017**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**CORMINBOEUF, OLIVIER;  
CREN, SYLVAIN;  
LEROY, XAVIER y  
POZZI, DAVIDE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 641 172 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 de benzimidazolil-metil urea como agonistas del receptor de ALX

La presente invención se refiere a derivados de benzimidazolil-metil urea de fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos. La invención se refiere además a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y especialmente a su uso como agonistas del receptor de ALX.

ALXR (alias Receptor de la Lipoxina A4, FPRL1, FPR2; desvelado en el documento WO2003/082314 como secuencia nucleotídica SEC ID NO:1 y secuencia de aminoácidos SEC ID NO:2) es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G. Se descubrió que ALXR interviene en la movilización del calcio como respuesta a la alta concentración del péptido formil-metionina-leucil-fenilalanina. Adicionalmente, un metabolito lipídico, lipoxina A4 (LXA4), y sus análogos, se descubrió que se unen a ALXR con alta afinidad y aumentan la producción de ácido araquidónico y la activación de la proteína G en células transfectadas con ALXR (Chiang y col., *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 463-487). Los efectos de LXA4 se han evaluado en diversos modelos animales de enfermedades; y LXA4 se demostró que tiene actividades antiinflamatorias y de pro-resolución potentes. Los modelos de enfermedad en los que LXA4, o derivados, o análogos estables, demostraron actividades *in vivo* son por ejemplo inflamación dérmica, bolsa de aire dorsal, lesión isquémica/por reperfusión, peritonitis, colitis, nefritis mesangioproliferativa, pleuritis, asma, fibrosis quística, sepsis, lesión corneal, angiogénesis, periodontitis, hiperalgesia inducida por carragenina, y enfermedad de injerto-vs-huésped (GvHD) (Schwab and Serhan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 414-420). La lipoxina A4 inhibió la expresión de IL-6 en sinoviocitos del tipo fibroblastos humanos (Sodin-Semrl y col., *Int J Immunopathol Pharmacol* (2004) 17:15-25) y un agonista de FPR2 estable, BML-111, redujo la severidad de la artritis inducida por colágeno (Zhang y col., (2008) *Inflamm Res* 57:157-162) demostrando un posible uso de los agonistas de FPR2 en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Los ratones con lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés) mostraron una reducción de la inflamación pulmonar cuando fueron tratados con lipoxina A4 estable (Jin y col., (2007) *Anesth Analg* 104:369-377). Los niveles más bajos de lipoxina A4 en asma severo (Celik y col., (2007) *Clin Exp Allergy* 37:1494-1501; Planaguma y col., (2008) *Am J Respir Crit Care Med* 178:574-582) y la mejora de las respuestas asmáticas en modelos animales mediante los análogos de la lipoxina A4 estable (Levy y col., (2002) *Nat Med* 8:1018-1023; Levy y col., (2007) *FASEB J* 21:3877-3884) han sido descritos. En la fibrosis quística se ha demostrado, que los niveles de lipoxina A4 pulmonar son disminuidos tanto en el pulmón de los pacientes con fibrosis quística como en los modelos animales de la enfermedad (Karp y col., (2004) *Nat Immunol* 5:388-392); el tratamiento con un análogo de lipoxina estable mejoró la acumulación de células inflamatorias dentro del pulmón enfermo y redujo la pérdida de peso corporal en los mismos animales (Karp y col., (2004) *Nat Immunol* 5:388-392). El tratamiento tópico con lipoxina A4 aumenta la re-epitelización y disminuye la inflamación de la superficie corneal seca (Gronert, (2005) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73:221-229; Gronert y col., (2005) *J Biol Chem* 280:15267-15278) demostrando un posible uso de los agonistas de FPR2 en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca. La administración oral de los análogos de lipoxina A4 redujo la severidad de colitis en un modelo de ratón de enfermedad intestinal inflamatoria (Gewirtz y col., (2002) *Eicosanoids and other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Radiation Injury*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 229-236). ALXR también fue identificado como un receptor funcional de diversos números de péptidos, incluyendo un fragmento de la proteína priónica, un péptido derivado de gp120 de la cepa del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)-1<sub>LAI</sub>, y amiloide beta 1-42 (Ab42) (para una revisión, Le y col., *Protein Pept Lett.*, 2007, 14, 846-853), y se ha sugerido que participa en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) de diversas formas cruciales (Yazawa y col., *FASEB J.*, 2001, 15, 2454-2462). La activación de ALXR en macrófagos y células microgliales inicia una cascada de señalamiento mediada por la proteína G que aumenta la migración celular direccional, la fagocitosis y la liberación de mediadores. Estos eventos pueden significar el reclutamiento de células mononucleares a la proximidad de placas seniles en las áreas enfermas del cerebro con AD en las que Ab42 es sobreproducido y acumulado. Si bien la acumulación de leucocitos en los sitios de lesión tisular puede ser considerada una respuesta innata del huésped que apunta a la evacuación de agentes nocivos, los fagocitos mononucleares activados también liberan una variedad de sustancias tales como aniones de superóxido que pueden ser tóxicos para las neuronas. Por lo tanto, ALXR puede intervenir en las respuestas proinflamatorias activadas por Ab42 en el cerebro con AD y puede exacerbar el progreso de la enfermedad. Por añadidura, la humanina es un ligando de alta afinidad para FPR2 y es neuroprotector en modelos de Enfermedad de Alzheimer (Mamiya y col., (2001) *Br J Pharmacol* 134:1597-1599; Ying y col., (2004) *J Immunol* 172:7078-7085; Miao y col., (2008) *Neuropeptides* 42:557-567).

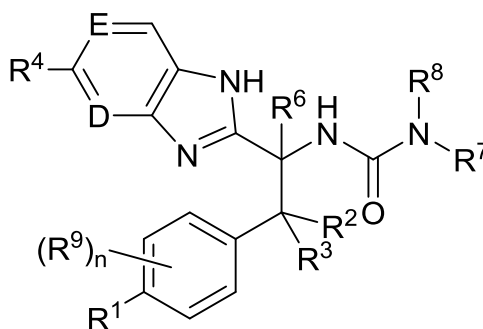
Las propiedades biológicas de los agonistas de ALXR incluyen, entre otras, migración/activación de monocitos/macrófagos/microglías/células dendríticas, migración/activación de neutrófilos, regulación de la activación de linfocitos, proliferación y diferenciación, regulación de la inflamación, regulación de la producción y/o liberación de citoquinas, regulación de la producción y/o liberación de mediadores proinflamatorios, regulación de la reacción inmune.

La presente invención proporciona derivados de benzimidazolil-metil urea, los cuales son agonistas no-péptidos del receptor de ALX humano. Otros derivados de urea con actividad agonista sobre el receptor de ALX humano se han desvelado en los documentos WO2005/047899, WO2013/062947, WO2013/070600 y WO2013/071203. Se han desvelado diferentes derivados de benzimidazolil-metil en los documentos WO2003/076432, WO2004/007459 y

WO2005/035551 los cuales se utilizan como antagonistas del receptor de CGRP, moduladores del receptor VR1 vanilloide y moduladores de la fosfatasa, respectivamente. Los compuestos son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades, que responden a la modulación del receptor de ALX tal como enfermedades inflamatorias, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide (especialmente la enfermedad de Alzheimer); adicionalmente, son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes y para la modulación de las respuestas inmunes (especialmente aquellas producidas por la vacunación).

A continuación, se presentan diversas realizaciones de la invención:

1) La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I),



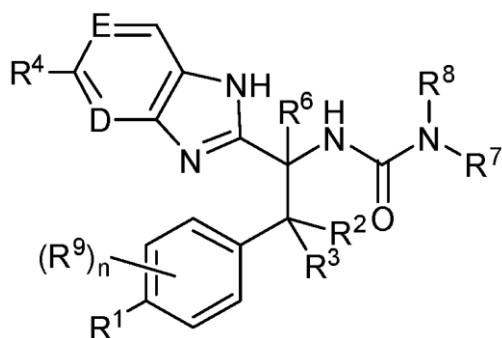
(I)

en la que

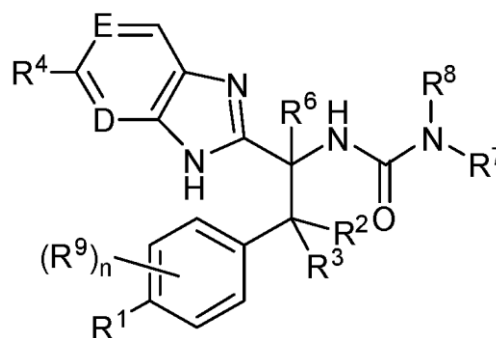
- n** representa 0, 1, 2, 3, o 4;  
**D** representa =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;  
**E** representa =N- o =C(R<sup>4A</sup>)-;  
**R<sup>9</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno;  
**R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno o metilo; o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) monocíclico;  
**R<sup>4</sup>** y **R<sup>4A</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, nitro o halógeno;  
**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o halógeno;  
**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno o metilo;  
**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
**R<sup>8</sup>** representa
- un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -COR<sup>10</sup>, y fenilo el cual está sin sustituir o está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, o -COOR<sup>11</sup>;
  - un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico o -COOR<sup>11</sup>; mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor u oxo; o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces con metilo;
  - un grupo cicloalqueno (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico;
  - un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado o un grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado, grupos que están independientemente sin sustituir o sustituidos una o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxil;
  - un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
  - un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, heteroarilo, bencilo y fenilo monocíclicos sin sustituir, en el que el fenilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido (especialmente sin sustituir o sustituido una vez), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;
  - un grupo alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>); o
  - un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **X**; sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o sustituido dos veces con un grupo



aparecen a continuación:



(I-T1)

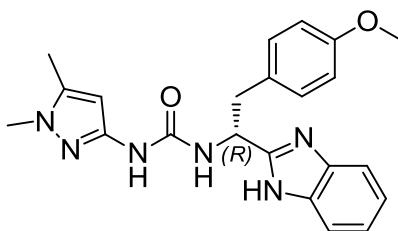


(I-T2)

Se entiende que en cualquiera de los casos ambos tautómeros están dentro del alcance de la presente invención. Aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye ambos tautómeros de los presentes compuestos. Especialmente, cualquier nombre químico determinado representa no solo el compuesto químico específicamente nombrado sino además la forma tautomérica diferente del mismo. En solución, los tautómeros existen en general como mezclas de diferentes formas tautoméricas; en el estado sólido en general predomina una forma tautomérica.

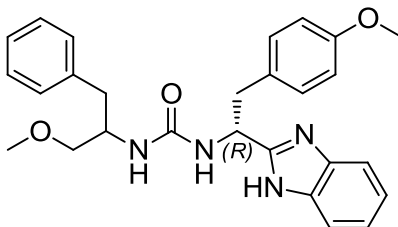
Para evitar cualquier tipo de duda, especialmente con respecto a cualquier centro estereogénico, los compuestos de fórmula (I) se denominan de manera análoga a los siguientes ejemplos:

i. en caso de que un compuesto esté presente como un estereoisómero puro, que tiene una configuración definida en cada centro estereogénico presente, el compuesto se denomina de conformidad con la nomenclatura (R)-/(S); por ejemplo, el estereoisómero puro de estructura



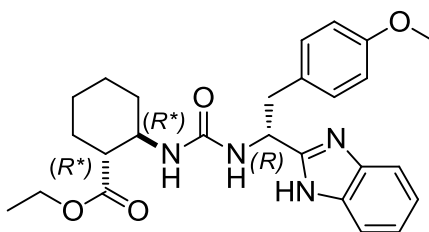
se denomina (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-yl)urea;

ii. en caso de que un compuesto esté presente como una mezcla de estereoisómeros, en el que uno o más centros estereogénicos están presentes como una mezcla de formas (R)- y (S)-configuradas, el compuesto se denomina sin ningún rótulo con respecto a la configuración de cualquiera de estos centros estereogénicos; por ejemplo, una mezcla de estereoisómeros de estructura



se denomina 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-yl)urea;

iii. en el caso especial del caso ii), en el que un compuesto está presente como una mezcla de estereoisómeros con configuración relativa conocida de dos centros estereogénicos (pero configuración absoluta desconocida), el compuesto se denomina usando un asterisco junto con la nomenclatura (R)-/(S) con respecto a estos dos centros estereogénicos; por ejemplo, una mezcla de *trans*-diastereoisómeros de estructura



se denomina 2-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1R\*,2R\*)-etilo; y

- iv. en el caso especial, en el que un compuesto está presente como un estereoisómero puro obtenido de la separación de una mezcla por cromatografía HPLC quiral, de modo que la configuración absoluta de uno o más centros estereogénicos es desconocida, el compuesto se denomina sin ningún rótulo con relación a la configuración de cualquiera de los centros estereogénicos desconocidos; en cambio, el sufijo "(ent-1)" se utiliza para el primer estereoisómero en eluir y el sufijo "(ent-2)" se utiliza para el segundo estereoisómero en eluir; por ejemplo, el primer estereoisómero en eluir obtenido de separación por HPLC quiral de una mezcla de 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)urea se denomina "1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)urea (ent-1)" y el segundo estereoisómero en eluir de esa mezcla se denomina "1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)urea (ent-2)";

- Para evitar cualquier tipo de duda, un "estereoisómero puro" (o alternativamente "enantiómero puro"), como se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones, contiene menos del 10 %, preferentemente menos del 3 % y más preferentemente menos del 1 % de otro estereoisómero (o la suma de otros estereoisómeros en caso de que más de un otro estereoisómero sea posible).

- Las definiciones proporcionadas en el presente documento invención tienen el propósito de ser aplicadas uniformemente a los compuestos de las fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-T1), (I-T2), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones a menos que una definición expresamente expuesta proporcione una definición más amplia o más estrecha. Es bien entendido que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar al término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos como se ha definido en el presente documento.

- El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. La expresión "alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y son un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de uno a cuatro átomos de carbono; un grupo alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) contiene de cuatro a seis átomos de carbono.

- En caso de que "R<sup>1</sup>" represente "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo, etilo y *terc*-butilo; y el más preferido es etilo.

- En caso de que "R<sup>4</sup>" represente "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.

- En caso de que "R<sup>4A</sup>" represente "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.

- En caso de que "R<sup>7</sup>" represente "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.

- En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un "grupo cicloalquilo mono- o bicíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.

- En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual en sí mismo es un sustituyente para un "grupo cicloalquilo mono- o bicíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.

- En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo mono- o bicíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son el metilo y el *iso*-propilo; y el más preferido es el metilo.
- 5 En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo y *terc*-butilo; y el más preferido es el metilo.
- 10 En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual en sí mismo es un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren el metilo y el *iso*-propilo.
- En caso de que "R<sup>8</sup>" representa "alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)" la expresión significa grupos alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 2-metil-but-2-ilo, 3-metil-but-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metil-pent-1-ilo, 3-metil-pent-1-ilo, 4-metil-pent-1-ilo, 2-metil-pent-2-ilo, 3-metil-pent-2-ilo, 4-metil-pent-2-ilo, 2-metil-pent-3-ilo, 3-metil-pent-3-ilo, 2,2-dimetil-but-1-ilo, 2,3-dimetil-but-1-ilo, 3,3-dimetil-but-1-ilo, 2,3-dimetil-but-2-ilo y 3,3-dimetil-but-2-ilo. Se prefiere pent-3-ilo.
- 15 En caso de que "R<sup>8</sup>" representa un "grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo X; sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del grupo Y; o sustituido dos veces con un grupo heterociclilo monocíclico y un sustituyente seleccionado del grupo Y", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno de urea puede estar unido a cualquier átomo de carbono del grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y cualquier sustituyente para el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar independientemente unido al mismo átomo de carbono que el átomo de nitrógeno de la urea o a un átomo de carbono diferente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren el metilo, el etilo y el *iso*-propilo.
- 20 En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo monocíclico" que representa "Y", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.
- 25 En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un "grupo arilo" que representa "Y", la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.
- 30 En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa "Y", el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren el metilo y el etilo; y el más preferido es el metilo.
- 35 En caso de que un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo mono- o bicíclico" el cual se forma mediante "R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos", el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.
- 40 En caso de que "R<sup>9</sup>" representa "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" el término significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere el metilo.
- 45 En caso de que "R<sup>11</sup>" representa "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" el término significa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren el metilo y el *terc*-butilo; y el más preferido es el *terc*-butilo.
- 50 El término "alcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido con anterioridad que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.
- 55 En caso de que "R<sup>1</sup>" representa "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren el metoxi y el etoxi; y el más preferido es el metoxi.

En caso de que " $R^4$ " represente "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" la expresión significa grupos alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

5 En caso de que " $R^{4A}$ " represente "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" la expresión significa grupos alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

10 En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo cicloalquilo mono- o bicíclico" que representa " $R^8$ ", el término "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo arilo bicíclico parcialmente saturado o un grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado" que representa " $R^8$ ", el término "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

15 En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo fenilo" que representa " $R^8$ ", el término "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

20 En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual en sí mismo es un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa " $R^8$ ", la expresión "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

En caso de que " $X$ " represente "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" la expresión significa grupos alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

25 En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo arilo" que representa " $Y$ ", la expresión "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren el metoxi y el etoxi; y el más preferido es el metoxi.

30 En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa " $Y$ ", la expresión "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

35 En caso de que un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual por sí mismo es un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa " $Y$ ", la expresión "alcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere el metoxi.

En caso de que " $R^{10}$ " represente "alcoxi ( $C_1-C_4$ )", la expresión significa grupos alcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren el metoxi y el etoxi; y el más preferido es el etoxi.

40 La expresión "hidroxi-alquilo ( $C_x-C_y$ )" ( $x$  e  $y$  cada uno es un número entero), utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con hidroxilo. Por ejemplo, un grupo hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ) contiene entre uno y cuatro átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con hidroxilo. Los ejemplos de dichos grupos son hidroxi-metilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo e hidroxi-butilo.

45 En caso de que " $R^7$ " represente "hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ )" el término significa grupos hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo, 3-hidroxi-but-1-ilo, 4-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 3-hidroxi-but-2-ilo, 4-hidroxi-but-2-ilo, 1-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo y 1-hidroxi-2-metil-prop-2-ilo. Se prefiere el 2-hidroxi-etilo.

55 En caso de que un grupo hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo cicloalquilo mono- o bicíclico" que representa " $R^8$ ", el término "hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo hidroxi-alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo, 3-hidroxi-but-1-ilo, 4-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 3-hidroxi-but-2-ilo, 4-hidroxi-but-2-ilo,



1-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo y 1-hidroxi-2-metil-prop-2-ilo. Se prefieren el hidroximetilo y el 2-hidroxietilo.

5 La expresión "alcoxi ( $C_x-C_y$ )-alquilo ( $C_{xa}-C_{ya}$ )" (siendo  $x$ ,  $xa$ ,  $y$  e  $ya$  cada uno un número entero), utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $ya$  átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con alcoxi( $C_x-C_y$ ) como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un grupo alcoxi ( $C_1-C_3$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con alcoxi ( $C_1-C_3$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, etoximetilo, 1-etoxietilo, 2-etoxietilo, prop-1-oximetilo, 1-(prop-1-oxi)-etilo, 2-(prop-1-oxi)-etilo, prop-2-oximetilo, 1-(prop-2-oxi)-etilo y 2-(prop-2-oxi)-etilo. Se prefieren el etoximetilo y el prop-2-oximetilo; y el más preferido es el prop-2-oximetilo.

15 La expresión "fluoroalquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) contiene entre uno y cuatro átomos de carbono en el que de uno a nueve átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor.

En caso de que " $R^1$ " represente "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )", la expresión significa grupos fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

20 Los preferidos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1-difluoroetilo; y los más preferidos son trifluorometilo y 1,1-difluoroetilo.

En caso de que " $R^4$ " represente "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )", la expresión significa grupos fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; y el más preferido es trifluorometilo.

25 En caso de que " $R^{4A}$ " represente "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )", la expresión significa grupos fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; y el más preferido es trifluorometilo.

30 En el caso que un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual por sí mismo es un sustituyente para un "grupo cicloalquilo mono- o bicíclico" que representa " $R^8$ ", la expresión "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; y el más preferido es trifluorometilo.

35 En el caso que un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo heterocicilo monocíclico o bicíclico" que representa " $R^8$ ", la expresión "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y el más preferido es 2,2-difluoroetilo.

40 En caso de que " $X$ " represente "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )", la expresión significa grupos fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; y el más preferido es trifluorometilo.

45 En el caso que un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo arilo" que representa " $Y$ ", la expresión "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; y el más preferido es trifluorometilo.

50 En el caso que un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa " $Y$ ", la expresión "fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Otro ejemplo representativo es 1,1-difluoroetilo. Se prefieren el 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; los más preferidos son 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y el más preferido es 2,2,2-trifluoroetilo.

55 La expresión "fluoroalcoxi ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente la totalidad de) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) contiene entre

uno y cuatro átomos de carbono en el que de uno a nueve átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor.

En caso de que " $R^1$ " represente "fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ )" el término significa grupos fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere el trifluorometoxi.

5 En caso de que un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual por sí mismo es un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa " $R^8$ ", la expresión "fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere el trifluorometoxi.

10 En caso de que un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo arilo" que representa " $Y$ ", la expresión "fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Los preferidos son difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi; y el más preferido es 2,2,2-trifluoroetoxi.

15 En caso de que un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa " $Y$ ", la expresión "fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ )" significa un grupo fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere el 2,2,2-trifluoroetoxi.

20 La expresión "fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ )" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son trifluorometoxi-metilo, 2-fluoroetoxi-metilo, 2,2-difluoroetoxi-metilo, 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo, 3,3,3-trifluoropropoxi-metilo, (1-trifluorometil-etoxi)-metilo, 1-trifluorometoxi-etilo, 1-(2-fluoroetoxi)-etilo, 1-(2,2-difluoroetoxi)-etilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etilo, 1-(3,3,3-trifluoropropoxi)-etilo, 1-(1-trifluorometil-etoxi)-etilo, 2-trifluorometoxi-etilo, 2-(2-fluoroetoxi)-etilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)-etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etilo, 2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-etilo y 2-(1-trifluorometil-etoxi)-etilo. Se prefiere (1-trifluorometil-etoxi)-metilo.

30 La expresión "alquil ( $C_x-C_y$ )-carbonilo" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono el cual está unido al resto de la molécula por medio de un grupo carbonilo. Por ejemplo, un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo contiene en el resto alquilo entre uno y cuatro átomos de carbono el cual está unido al resto de la molécula por medio de un grupo carbonilo.

35 En caso de que un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico" que representa " $R^8$ ", la expresión "alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo" significa un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-carbonilo, etil-carbonilo, *n*-propil-carbonilo, *iso*-propil-carbonilo, *n*-butil-carbonilo, *iso*-butil-carbonilo, *sec*-butil-carbonilo y *terc*-butil-carbonilo. Se prefiere el metil-carbonilo (acetilo).

40 En caso de que un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo monocíclico" que representa " $Y$ ", la expresión "alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo" significa un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-carbonilo, etil-carbonilo, *n*-propil-carbonilo, *iso*-propil-carbonilo, *n*-butil-carbonilo, *iso*-butil-carbonilo, *sec*-butil-carbonilo y *terc*-butil-carbonilo. Se prefiere el metil-carbonilo (acetilo).

45 En caso de que un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico" el cual está formado por " $R^7$  y  $R^8$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos", la expresión "alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo" significa un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-carbonilo, etil-carbonilo, *n*-propil-carbonilo, *iso*-propil-carbonilo, *n*-butil-carbonilo, *iso*-butil-carbonilo, *sec*-butil-carbonilo y *terc*-butil-carbonilo. Se prefiere el metil-carbonilo (acetilo).

50 La expresión "alquil ( $C_x-C_y$ )-sulfonilo" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono el cual está unido al resto de la molécula por medio del átomo de azufre de un grupo sulfonilo ( $SO_2$ ). Por ejemplo, un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo contiene entre uno y cuatro átomos de carbono el cual está unido al resto de la molécula por medio de un grupo sulfonilo ( $SO_2$ ).

55 En caso de que un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico" que representa " $R^8$ ", la expresión "alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo" significa un grupo alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, *n*-propil-sulfonilo, *iso*-propil-sulfonilo, *n*-butil-sulfonilo, *iso*-butil-sulfonilo, *sec*-butil-sulfonilo y *terc*-butil-sulfonilo. Se prefiere el metil-sulfonilo.

La expresión "bis-[alquil ( $C_x-C_y$ )]-amino-alquilo ( $C_{xa}-C_{ya}$ )" (siendo  $x$ ,  $xa$ ,  $y$  e  $ya$  cada uno un número entero), utilizada

sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un átomo de nitrógeno el cual por sí mismo está sustituido con dos grupos alquilo ( $C_x-C_y$ ) como se ha definido anteriormente, en el que los dos grupos alquilo ( $C_x-C_y$ ) pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, un grupo bis-[alquil ( $C_1-C_2$ )]-amino-alquilo ( $C_1-C_2$ ) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un átomo de nitrógeno el cual por sí mismo está sustituido con dos grupos alquilo ( $C_1-C_2$ ) como se ha definido anteriormente, en el que los dos grupos alquilo ( $C_1-C_2$ ) pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos grupos son dimetilamino-metilo, (etil-metil-amino)-metilo, dietilamino-metilo, 1-dimetilamino-etilo, 1-(etil-metil-amino)-etilo, 1-dietilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-(etil-metil-amino)-etilo, y 2-dietilamino-etilo. Se prefiere dimetilamino-metilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En caso de que " $R^1$ " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son cloro y bromo; y el más preferido es bromo.

En caso de que " $R^{4n}$ " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son flúor, cloro y bromo; y el más preferido es flúor.

En caso de que " $R^{4A}$ " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son flúor, cloro y bromo; y el más preferido es bromo.

En caso de que " $R^5$ " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor.

En caso de que halógeno sea un sustituyente para un "grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico" que representa " $R^8$ ", el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor.

En caso de que halógeno sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual por sí mismo es un sustituyente para un "grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico" que representa " $R^8$ ", el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son flúor, cloro y bromo.

En caso de que halógeno sea un sustituyente para un grupo fenilo el cual por sí mismo es un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa " $R^8$ ", el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son flúor y cloro.

En caso de que halógeno sea un sustituyente para un "grupo arilo" que representa " $Y$ ", el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son flúor, cloro y bromo.

En caso de que halógeno sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa " $Y$ ", el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los preferidos son flúor y bromo.

En caso de que " $R^9$ " represente "halógeno" el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor.

La expresión "cicloalquilo ( $C_x-C_y$ )" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno un número entero), utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo saturado que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono, grupo que es monocíclico o bicíclico como se ha definido específicamente. Los grupos cicloalquilo son no sustituidos o sustituidos como se ha definido específicamente. Los grupos cicloalquilo monocíclicos preferidos son grupos cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) monocíclico que contienen de 3 a 6 átomos de carbono y grupos cicloalquilo bicíclicos preferidos son grupos cicloalquilo ( $C_5-C_8$ ) bicíclicos que contienen de 5 a 8 átomos de carbono.

En caso de que " $R^2$  y  $R^3$ " formen, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo cicloalquilo ( $C_3-C_5$ ) monocíclico", la expresión "cicloalquilo ( $C_3-C_5$ ) monocíclico" significa un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_5$ ) monocíclico como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; se prefiere el ciclopropilo.

En caso de que " $R^8$ " represente "cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico", la expresión significa grupos cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) como se ha definido anteriormente. Preferentemente, la expresión "cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico" significa "cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) monocíclico o cicloalquilo ( $C_5-C_8$ ) bicíclico". Los ejemplos de grupos cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[5.1.0]octilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[4.1.1]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y biciclo[2.2.2]octilo. Los ejemplos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo; y los más preferidos son ciclohexilo y biciclo[2.2.2]octilo. El grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico está sin sustituir o sustituido como se ha definido específicamente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico, no sustituidos o sustituidos, son ciclopropilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-(3-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-metil-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-metoxycarbonil-fenil)-ciclopropilo,

- 2-fenil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-ciclohexilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroximetil-ciclohexilo, 2-carbamoil-ciclohexilo, 2-etoxicarbonil-ciclohexilo, 3-metil-ciclohexilo, 3-hidroxi-ciclohexilo, 3-carboxi-ciclohexilo, 3-metoxicarbonil-ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo, 4-hidroximetil-ciclohexilo, 4-(2-hidroxietil)-ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, 4-metoxicarbonil-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, 4-metoxi-ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]octilo. Los preferidos son 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclohexilo, 2-hidroximetil-ciclohexilo, 2-carbamoil-ciclohexilo, 3-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo, 4-hidroximetil-ciclohexilo, 4-(2-hidroxietil)-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]octilo; y los más preferidos son 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo y 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]octilo.
- 5
- 10 En caso de que un "grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" sea un sustituyente para un átomo de nitrógeno de un "grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico" que representa "R<sup>8</sup>", el término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" significa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo; y el más preferido es ciclohexilo.
- 15 En caso de que un "grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" significa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo.
- 20 En caso de que "Y" represente un "grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" el término significa grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico está sin sustituir o sustituido como se ha definido específicamente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico no sustituidos o sustituidos son ciclopentilo, ciclohexilo, 1-fenil-ciclohexilo y 2-hidroxi-ciclohexilo.
- 25 En el caso de que un "grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa "Y", la expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico" significa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo.
- 30 La expresión "cicloalquenilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) monocíclico" (x e y cada uno es un número entero), utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquenilo que contiene de x a y átomos de carbono y por lo menos un enlace doble C-C cuyo grupo es no aromático. Por ejemplo, un grupo cicloalquenilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico contiene cinco o seis átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles C-C. Los ejemplos son ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo; se prefiere el ciclopentenilo.
- 35 La expresión "grupo arilo bicíclico parcialmente saturado", utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) monocíclico como se ha definido anteriormente el cual está enlazado a un anillo de fenilo y el cual está unido al resto de la molécula *vía* un átomo de carbono saturado. Los preferidos son grupos cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico como se ha definido anteriormente los cuales están enlazados a un anillo de fenilo. Los ejemplos preferidos son indanilo y tetrahidronaftalenilo. El grupo arilo bicíclico parcialmente saturado está sin sustituir o sustituido como se ha definido específicamente.
- 40 En caso de que "R<sup>8</sup>" represente un "grupo arilo bicíclico parcialmente saturado", la expresión significa grupos arilo bicíclicos parcialmente saturados como se ha definido anteriormente. Los preferidos son grupos cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclicos como se ha definido anteriormente los cuales están enlazados a un anillo de fenilo. Los ejemplos preferidos son indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo. El grupo arilo bicíclico parcialmente saturado está sin sustituir o sustituido como se ha definido específicamente. Los ejemplos de grupos arilo bicíclico parcialmente saturado no sustituidos o sustituidos son indanilo (especialmente indan-1-ilo y indan-2-ilo), 5,6-dimetoxi-indanilo (especialmente 5,6-dimetoxi-indan-1-ilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (especialmente 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo), 4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (especialmente 4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo), 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (especialmente 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (especialmente 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo).
- 45
- 50 En caso de que "Y" represente un "grupo arilo bicíclico parcialmente saturado" la expresión significa grupos arilo bicíclicos parcialmente saturados como se ha definido anteriormente. Los preferidos son grupos cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclicos como se ha definido anteriormente los cuales están enlazados a un anillo de fenilo. Los ejemplos preferidos son indanilo (especialmente indan-1-ilo) y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (especialmente 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo).
- 55 El término "arilo", utilizada sola o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido explícitamente.
- En caso de que Y represente "arilo" el término significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), dichos grupos están no sustituidos o sustituidos como se ha definido específicamente. Los ejemplos de dichos grupos arilo son fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-

metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-etoximetil-fenilo, 2-*iso*-propoximetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-difluorometoxi-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2,2,2-trifluoroetoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metoxicarbonil-fenilo, 2-(dimetilamino-metil)-fenilo, 4-(dimetilamino-metil)-fenilo, 2-(morfolin-4-il-metil)-fenilo y 2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenilo.

La expresión "fenil-alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (siendo x e y cada uno un número entero), utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con fenilo. Por ejemplo, un grupo fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene en el resto alquilo entre uno y cuatro átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con fenilo. Los ejemplos de dichos grupos son bencilo, fenil-etilo, fenil-propilo y fenil-butilo.

En caso de que un grupo fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sea un sustituyente para un "grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico" que representa "R<sup>8</sup>", la expresión "fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un grupo fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son bencilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 1-fenil-prop-1-ilo, 2-fenil-prop-1-ilo, 3-fenil-prop-1-ilo, 1-fenil-prop-2-ilo, 2-fenil-prop-2-ilo, 1-fenil-but-1-ilo, 2-fenil-but-1-ilo, 3-fenil-but-1-ilo, 4-fenil-but-1-ilo, 1-fenil-but-2-ilo, 2-fenil-but-2-ilo, 3-fenil-but-2-ilo, 4-fenil-but-2-ilo, 1-fenil-2-metil-prop-1-ilo, 2-fenil-2-metil-prop-1-ilo, 3-fenil-2-metil-prop-1-ilo y 1-fenil-2-metil-prop-2-ilo. Los preferidos son bencilo y 2-fenil-etilo.

La expresión "heterociclilo mono o bicíclico", utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo heterociclilo monocíclico o un grupo heterociclilo bicíclico como se ha definido más adelante, en el que los grupos están independientemente no sustituidos o sustituidos como se ha definido explícitamente.

La expresión "heterociclilo monocíclico", utilizada sola o en combinación, significa un anillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros (notablemente de 4 a 6 miembros) que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en azufre, oxígeno y nitrógeno (notablemente oxígeno y nitrógeno). Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo monocíclico son azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidino, piperazino, tetrahydro-2*H*-piranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo y 1,4-diazepanilo. Los ejemplos preferidos son oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahydro-2*H*-piranilo, y morfolinilo. El grupo heterociclilo monocíclico puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido explícitamente.

En caso de que R<sup>8</sup> represente "heterociclilo monocíclico", la expresión significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclilo monocíclico preferidos como se utilizan en R<sup>8</sup> son oxetano, (notablemente oxetan-3-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidin-3-ilo), piperidino (notablemente piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), y tetrahydro-2*H*-piranilo (notablemente tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo). Los más preferidos son pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo. Los grupos heterociclilo monocíclico anteriormente mencionados están sin sustituir o están sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo monocíclico, no sustituidos o sustituidos, son 3-metil-oxetan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, 4-fluoro-pirrolidin-3-ilo, 1-bencil-pirrolidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metilsulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-(2-fluoroetil)-piperidin-3-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo, 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilo, 1-*iso*-propil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclohexil-piperidin-4-ilo, 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)-piperidin-4-ilo, 1-acetil-piperidin-4-ilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-4-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo, 1-(2-feniletal)-piperidin-4-ilo, 3-fluoro-piperidin-4-ilo, piperidon-4-ilo y tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo. Los preferidos son piperidin-3-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)-piperidin-3-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo, 1-ciclohexil-piperidin-4-ilo, 1-(2-feniletal)-piperidin-4-ilo y 3-fluoro-piperidin-4-ilo.

La expresión "heterociclilo monocíclico" como se utiliza en "R<sup>8</sup>" representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido dos veces con un grupo heterociclilo monocíclico y un sustituyente seleccionado del grupo Y" significa los grupos anteriormente mencionados. Se prefiere morfolinilo (notablemente morfolin-4-ilo).

En caso de que Y represente "heterociclilo monocíclico", la expresión significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclilo monocíclico preferidos como se utiliza en Y son tetrahidrofuranilo (notablemente tetrahidrofuran-2-ilo), pirrolidino (notablemente pirrolidin-1-ilo y pirrolidin-2-ilo), piperidino (notablemente piperidin-4-ilo), y piperazino (notablemente piperazin-1-ilo). Los grupos heterociclilo monocíclico anteriormente mencionados están sin sustituir o están sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo monocíclico sin sustituir o sustituidos son tetrahidrofuran-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-acetil-piperidin-4-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, y 4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-ilo.

En caso de que un grupo heterociclilo monocíclico sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo" que representa "Y", la expresión "heterociclilo monocíclico" significa un grupo heterociclilo monocíclico como se ha definido anteriormente. Un ejemplo preferido es morfolinilo (notablemente morfolin-4-ilo).

En caso de que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> formen, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo

monocíclico", la expresión "heterociclilo monocíclico" significa un grupo heterociclilo monocíclico como se ha definido anteriormente. Los grupos heterociclilo monocíclico preferidos en este caso son pirrolidinilo, piperidinilo, y piperazinilo. Los grupos heterociclilo monocíclico anteriormente mencionados están sin sustituir o están sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo monocíclico sin sustituir o sustituidos son pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metil-piperazinilo, 4-acetil-piperazinilo y 4-*terc*-butoxicarbonil-piperazinilo.

La expresión "heterociclilo bicíclico", utilizada sola o en combinación, significa un anillo bicíclico saturado de 6 a 9 miembros (notablemente de 7 a 8 miembros) que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en azufre, oxígeno y nitrógeno (notablemente nitrógeno). Los ejemplos representativos de dichos grupos heterociclilo bicíclico son 2-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 2-azabicyclo[3.2.0]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptilo, 2-azabicyclo[4.2.0]octilo, 3-azabicyclo[4.2.0]octilo, octahidrociclopenta[b]pirrolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,2-b]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2,6-diazabicyclo[3.2.2]nonilo y 6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonilo. Los ejemplos preferidos son octahidropirrolilo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,2-b]pirrolilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, y 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo. El grupo heterociclilo bicíclico puede estar sin sustituir o sustituido como se ha definido explícitamente. En caso de que  $R^8$  represente "heterociclilo bicíclico", la expresión significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heterociclilo bicíclico preferidos como se utiliza en  $R^8$  son 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, y 1-azabicyclo[3.2.2]nonilo. El más preferido es 1-azabicyclo[2.2.2]octilo (notablemente 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo y 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo). Los grupos heterociclilo bicíclico anteriormente mencionados están sin sustituir o están sustituidos como se ha definido explícitamente.

En caso de que  $R^7$  y  $R^8$  formen, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo bicíclico", la expresión "heterociclilo bicíclico" significa un grupo heterociclilo bicíclico como se ha definido anteriormente. Los grupos heterociclilo bicíclico preferidos en este caso son octahidropirrolilo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,2-b]pirrolilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, y 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo. Los grupos heterociclilo bicíclico anteriormente mencionados son no sustituidos o sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo bicíclico, no sustituidos o sustituidos, son octahidropirrolilo[3,4-b]pirrolilo, 5-*terc*-butoxicarbonil-octahidropirrolilo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,2-b]pirrolilo, 4-*terc*-butoxicarbonil-octahidropirrolilo[3,2-b]pirrolilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 5-*terc*-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo, 5-metoxi-carbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo, y 5-*terc*-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octilo.

La expresión "heterociclilo alquilo ( $C_x-C_y$ ) monocíclico" (siendo  $x$  e  $y$  cada uno es un número entero), utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heterociclilo monocíclico como se ha definido anteriormente. Por ejemplo un grupo heterociclilo alquilo ( $C_1-C_2$ ) monocíclico contiene en el resto alquílico uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heterociclilo monocíclico como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos son pirrolidinil-metilo, 1-pirrolidinil-etilo, 2-pirrolidinil-etilo, tetrahidrofuranil-metilo, 1-tetrahidrofuranil-etilo, 2-tetrahidrofuranil-etilo, piperidinil-metilo, 1-piperidinil-etilo, 2-piperidinil-etilo, piperazinil-metilo, 1-piperazinil-etilo, 2-piperazinil-etilo, morfolinil-metilo, 1-morfolinil-etilo, y 2-morfolinil-etilo. Un ejemplo preferido es morfolin-4-il-metilo.

La expresión "grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado", utilizada sola o en combinación, se refiere a un grupo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, grupo heterociclilo monocíclico que está enlazado a un anillo de fenilo o a un anillo de piridilo, en el que el grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o nitrógeno del grupo heterociclilo monocíclico. Los ejemplos preferidos son indolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isocromanilo, y 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridinilo. El grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado está sin sustituir o sustituido como se ha definido específicamente.

En caso de que  $R^8$  represente un "grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado", la expresión significa grupos heteroarilo bicíclico parcialmente saturado como se ha definido anteriormente. Un ejemplo preferido es isocromanilo (especialmente isocroman-4-ilo).

En caso de que "Y" represente un "grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado", la expresión significa grupos heteroarilo bicíclico parcialmente saturado como se ha definido anteriormente. Los ejemplos preferidos son indolinilo (especialmente indolin-1-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (especialmente tetrahidroisoquinolin-2-ilo), y 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridinilo (especialmente 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-ilo).

El término "heteroarilo", utilizado solo o en cualquier combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los preferidos son grupos heteroarilo monocíclico. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo,

isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. El grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o puede estar sustituido como se ha definido explícitamente.

5 En caso de que Y represente "heteroarilo" el término significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heteroarilo preferidos como se utiliza en Y son isoxazolilo (notablemente isoxazol-3-ilo y isoxazol-4-ilo), tiazolilo (notablemente tiazol-4-ilo), pirazolilo (notablemente pirazol-3-ilo y pirazol-5-ilo), piridilo (notablemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidilo (notablemente pirimidin-4-ilo), pirazinilo (notablemente pirazin-2-ilo), imidazo[2,1-b]tiazolilo (notablemente imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo), indazolilo (notablemente indazol-3-ilo), imidazo[1,2-a]piridinilo (notablemente imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), y benzotiazolilo (notablemente benzotiazol-2-ilo). Otro grupo heteroarilo preferido es oxazolilo (notablemente oxazol-2-ilo). Los más preferidos son pirazolilo (notablemente pirazol-5-ilo), piridilo (notablemente piridin-3-ilo), y pirazinilo (notablemente pirazin-2-ilo). Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos preferidos de dichos grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos son isoxazol-3-ilo, 5-*iso*-propil-isoxazol-3-ilo, 5-ciclopropil-isoxazol-3-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-ilo, 1-fenil-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxifenil)pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilo, 2-[(1,1,1-trifluoroprop-2-oxi)-metil]piridin-3-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, y benzotiazol-2-ilo. Otro ejemplo preferido de dichos grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos es 4-(1,1-difluoroetil)-oxazol-2-ilo. Los más preferidos son 1-(4-metoxifenil)pirazol-5-ilo, 2-[(1,1,1-trifluoroprop-2-oxi)-metil]piridin-3-ilo, y 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo.

La expresión "heteroarilo monocíclico", utilizada sola o en cualquier combinación, significa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los preferidos son anillos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo monocíclico son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y pirazinilo. El grupo heteroarilo monocíclico puede estar sin sustituir o puede estar sustituido como se ha definido explícitamente.

En caso de que R<sup>8</sup> represente "heteroarilo monocíclico", la expresión significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heteroarilo monocíclico preferidos como se utiliza en R<sup>8</sup> son isoxazolilo (notablemente isoxazol-3-ilo y isoxazol-4-ilo), pirazolilo (notablemente pirazol-3-ilo y pirazol-5-ilo), y piridilo (notablemente piridin-3-ilo). Un grupo heteroarilo monocíclico preferido adicional como se utiliza en R<sup>8</sup> es tiazolilo (notablemente tiazol-2-ilo). El más preferido es pirazolilo (notablemente pirazol-5-ilo). Los grupos heteroarilo monocíclico anteriormente mencionados pueden estar sin sustituir o pueden ser sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos preferidos de dichos grupos heteroarilo monocíclico, no sustituidos o sustituidos, son isoxazol-3-ilo, 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilo, 1,5-dimetil-pirazol-3-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-pirazol-5-ilo, y piridin-3-ilo. Otros ejemplos preferidos de dichos grupos heteroarilo monocíclico no sustituidos o sustituidos son 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, 1-metil-pirazol-5-ilo, 1-etil-pirazol-5-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-5-ilo, 1-(*terc*-butil)-pirazol-5-ilo, 1-fenil-pirazol-5-ilo, 3-metil-1-fenil-pirazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-fenil-pirazol-5-ilo, 1-(4-metil-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-(4-*iso*-propil-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-(3-metoxi-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-(4-metoxi-fenil)-pirazol-5-ilo, 3-(4-metoxi-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-(4-cloro-fenil)-pirazol-5-ilo, 1-bencil-pirazol-5-ilo, 1-(piridin-2-il)-pirazol-5-ilo y 1-(piridin-4-il)-pirazol-5-ilo. Los ejemplos más preferidos son 3-metil-1-fenil-pirazol-5-ilo y 3-ciclopropil-1-metil-pirazol-5-ilo; y el más preferido es 3-ciclopropil-1-metil-pirazol-5-ilo.

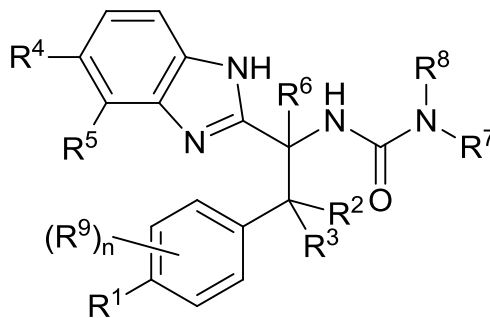
En caso de que un grupo heteroarilo monocíclico sea un sustituyente para un "grupo heteroarilo monocíclico" que representa R<sup>8</sup>, la expresión "heteroarilo monocíclico" significa los grupos anteriormente mencionados. Un ejemplo preferido es piridilo (notablemente piridin-2-ilo y piridin-4-ilo).

En caso de que Y represente "heteroarilo monocíclico", la expresión significa los grupos anteriormente mencionados. Los grupos heteroarilo monocíclico preferidos como se utiliza en Y son isoxazolilo (notablemente isoxazol-3-ilo y isoxazol-4-ilo), tiazolilo (notablemente tiazol-4-ilo), pirazolilo (notablemente pirazol-3-ilo y pirazol-5-ilo), piridilo (notablemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidilo (notablemente pirimidin-4-ilo), y pirazinilo (notablemente pirazin-2-ilo). Los más preferidos son pirazolilo (notablemente pirazol-5-ilo), piridilo (notablemente piridin-3-ilo), y pirazinilo (notablemente pirazin-2-ilo). Los grupos heteroarilo monocíclico mencionados anteriormente pueden estar sin sustituir o pueden ser sustituidos como se ha definido explícitamente. Los ejemplos preferidos de dichos grupos heteroarilo monocíclico, no sustituidos o sustituidos, son isoxazol-3-ilo, 5-*iso*-propil-isoxazol-3-ilo, 5-ciclopropil-isoxazol-3-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-ilo, 1-fenil-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxifenil)pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilo, 2-[(1,1,1-trifluoroprop-2-oxi)-metil]piridin-3-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, y 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo. Los más preferidos son 1-(4-metoxifenil)pirazol-5-ilo, 2-[(1,1,1-trifluoroprop-2-oxi)-metil]piridin-3-ilo, y 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo.

La expresión "heteroaril-alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) monocíclico" (x e y cada uno es un número entero), utilizada sola o en

combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heteroarilo monocíclico como se ha definido anteriormente. Por ejemplo un grupo heteroarilo monocíclico-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) contiene en el resto alquílico uno o dos átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heteroarilo monocíclico como se ha definido anteriormente. Un ejemplo preferido es 1,2,4-triazol-1-il-metilo.

1P) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula (I<sub>P</sub>),

(I<sub>P</sub>)

10 en la que

**n** representa 0, 1, 2, 3, o 4;

**R<sup>9</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno;

15 **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno o metilo; o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) monocíclico;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, nitro o halógeno;

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 **R<sup>8</sup>** representa

- un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi, hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -COR<sup>10</sup>, y fenilo el cual está sin sustituir o está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, o -COOR<sup>11</sup>;

- 25 • un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico o -COOR<sup>11</sup>; mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor o oxo; o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces con metilo;

- un grupo cicloalqueno(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico;

- 30 • un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado o un grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado, dichos grupos están independientemente sin sustituir o sustituidos una o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hidroxi;

- un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- 35 • un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico y fenilo;

- un grupo alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>); o

- 40 • un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **X**; sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o sustituido dos veces con un grupo heterociclilo monocíclico y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxi, dimetilamino, -COOR<sup>11</sup> o -CONH<sub>2</sub>;

**Y** representa

- 45 ○ un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con hidroxi o fenilo;

- un grupo heterociclilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o -COOR<sup>11</sup>;



- 5
- un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado o un grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado;
  - un grupo arilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, -COOR<sup>11</sup> y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o un grupo benzo[d][1,3]dioxolilo; o
  - un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- 10
- o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; o sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o -COOR<sup>11</sup>;
- 15
- R<sup>10</sup> representa hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o amino; y  
R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 20
- 2) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P), en la que n representa 0, 1 o 2;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25
- 3) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P), en la que n representa 0, 1 o 2; y R<sup>9</sup> representa metilo o flúor;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 30
- 4) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2), en la que R<sup>9</sup> representa flúor;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 35
- 5) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 4), en la que R<sup>1</sup> representa etilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, cloro o bromo;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 40
- 6) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 4), en la que R<sup>1</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 45
- 7) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 4), en la que R<sup>1</sup> representa metoxi;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 50
- 8) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 4), en la que R<sup>1</sup> representa fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 55
- 9) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 8), en la que R<sup>2</sup> representa hidrógeno;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 10) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 8), en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan hidrógeno;
- y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una

cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 10), en la que  $R^4$  representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 12) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 10), en la que  $R^4$  representa hidrógeno o halógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

10 13) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 10), en la que  $R^4$  representa flúor; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15 14) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 13), en la que  $R^5$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 15) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 14), en la que  $R^6$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25 16) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 15), en la que  $R^7$  representa hidrógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

30 17) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 16), en la que  $R^8$  representa

- un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, y  $-CONH_2$ , en el que el grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;
- un grupo heterocíclico mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-feniletilo, ciclopropilo o ciclohexilo; o mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor; en el que el grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo y 1-azabicyclo[2.2.2]octilo;
- un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado, grupo que está sin sustituir o está mono- o di-sustituido con metoxi, en el que el grupo arilo bicíclico parcialmente saturado se selecciona entre indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo;
- un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del grupo Y; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo Y; en el que X representa metoxi, hidroxilo o  $-CONH_2$ ; Y representa

- un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con metilo, metoxi, etoximetilo, *iso*-propoximetilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o
- un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, (1-trifluorometil-etoxi)-metilo y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con metoxi;

50 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 16), en la que  $R^8$  representa un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), flúor, y  $-CONH_2$ ; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

55 19) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una

cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 16), en la que  $R^8$  representa 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo, 4-hidroxi-metil-ciclohexilo, 4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 20) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 16), en la que  $R^8$  representa 4-hidroxi-ciclohexilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

10 21) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 16), en la que  $R^8$  representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del grupo Y; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo Y;

15 22) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 16), en la que  $R^8$  representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del grupo Y; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo Y;

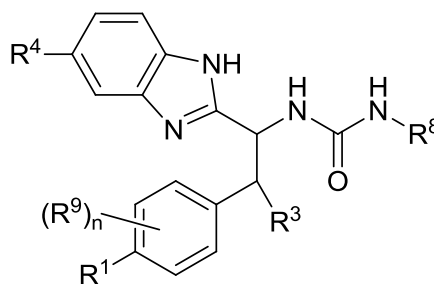
20 en el que  
X representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi o -CONH<sub>2</sub>; y  
Y representa

- o un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o
- 25 o un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

30 23) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 22), en la que  $R^{10}$  representa amino; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 24) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (II),



(II)

en la que

40 n representa 0, 1, o 2;  
 $R^9$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
 $R^1$  representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o halógeno;  
 $R^3$  representa hidrógeno o metilo;  
 $R^4$  representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno;  
 $R^8$  representa

- 45 • un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor y -COR<sup>10</sup>, en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;

5 • un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico; o mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor; en el que el grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo y 1-azabiciclo[2.2.2]octilo;

10 • un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10 • un grupo heteroarilo monocíclico el cual está sustituido una vez o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico y fenilo; en el que el grupo heteroarilo monocíclico se selecciona entre isoxazolilo y pirazolilo; o

15 • un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o -CONH<sub>2</sub>;

**Y** representa

20 ○ un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o

25 ○ un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

30 **R**<sup>10</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o amino;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 24), en la que **R**<sup>9</sup> representa metilo o flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 26) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 24), en la que **R**<sup>9</sup> representa flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 26), en la que

40 **R**<sup>1</sup> representa etilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, cloro o bromo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 26), en la que

45 **R**<sup>1</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 26), en la que

**R**<sup>1</sup> representa metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

50 30) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 26), en la que

**R**<sup>1</sup> representa fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

55 31) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 30), en la que

**R**<sup>3</sup> representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 32) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 31), en la que  $R^4$  representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 5 33) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 31), en la que  $R^4$  representa hidrógeno o halógeno; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10 34) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 31), en la que  $R^4$  representa flúor; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15 35) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 34), en la que  $R^8$  representa
- un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, y  $-CONH_2$ , en el que el grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;
  - un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-feniletilo, ciclopropilo o ciclohexilo; o mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor; en el que el grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo y 1-azabicyclo[2.2.2]octilo;
  - un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con metoxi, en el que el grupo arilo bicíclico parcialmente saturado se selecciona entre indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo;
  - un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del grupo Y; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo Y;
- 30 en el que  
 X representa metoxi, hidroxilo o  $-CONH_2$ ;  
 Y representa
- un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con metilo, metoxi, etoximetilo, *iso*-propoximetilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o
  - un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, (1-trifluorometil-etoxi)-metilo y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con metoxi;
- 35 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 40 36) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 34), en la que  $R^8$  representa un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), flúor, y  $-CONH_2$ ;
- 45 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 50 37) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 34), en la que  $R^8$  representa 4-hidroxociclohexilo, 4-hidroximetilciclohexilo, 4-hidroximetilciclohexilo, 4-(2-hidroxietil)ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o 4-hidroxibicyclo[2.2.2]oct-1-ilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 55 38) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 34), en la que  $R^8$  representa 4-hidroxociclohexilo; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 39) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 34), en la que  $R^8$  representa 4-hidroxibicyclo[2.2.2]oct-1-ilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 34), en la que

5  $R^8$  representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del grupo Y; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo Y;

en el que

X representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o -CONH<sub>2</sub>; y

Y representa

- 10      o un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o
- 15      o un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

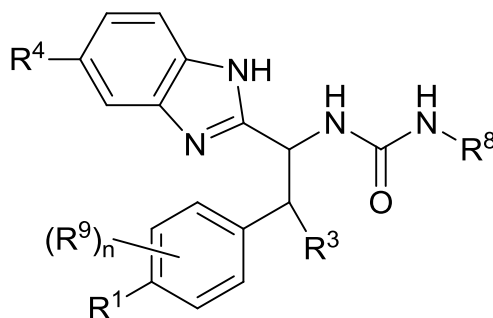
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

41) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 24) a 40), en la que

20  $R^{10}$  representa amino;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

42) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (III),



25

(III)

en la que

n representa 0, 1, o 2;

$R^9$  representa metilo o flúor;

30  $R^1$  representa etilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, cloro o bromo;

$R^3$  representa hidrógeno o metilo;

$R^4$  representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y

$R^8$  representa

- 35      • un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, hidroxilo-metilo, 2-hidroxilo-etilo, y -CONH<sub>2</sub>, en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;
- 40      • un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fenil-etilo, ciclopropilo o ciclohexilo; o mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor; en el que el grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo y 1-azabicyclo[2.2.2]octilo;
- 45      • un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con metoxi, en el que el grupo arilo bicíclico parcialmente saturado se selecciona entre indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo;
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo Y; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo X y un sustituyente seleccionado del

grupo **Y**; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa metoxi, hidroxilo o  $-CONH_2$ ;

**Y** representa

- 5                   ○ un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con metilo, metoxi, etoxi-metilo, *iso*-propoxi-metilo, 1,2,4-triazol-1-il-metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o
- un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, (1-trifluorometil-etoxi)-metilo y fenilo el cual está sin sustituir o
- 10                   sustituido una vez con metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

43) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la realización 42), en la que

**R<sup>9</sup>** representa flúor;

- 15                   y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

44) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 43), en la que

**R<sup>1</sup>** representa metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 20                   45) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 43), en la que

**R<sup>1</sup>** representa fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25                   46) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 45), en la que

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 30                   47) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 46), en la que

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 35                   48) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 46), en la que

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 40                   49) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 46), en la que

**R<sup>4</sup>** representa flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 45                   50) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 49), en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, hidroxilo-metilo, 2-hidroxilo-etilo, y  $-CONH_2$ , en el que el grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 50                   51) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42) a 49), en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

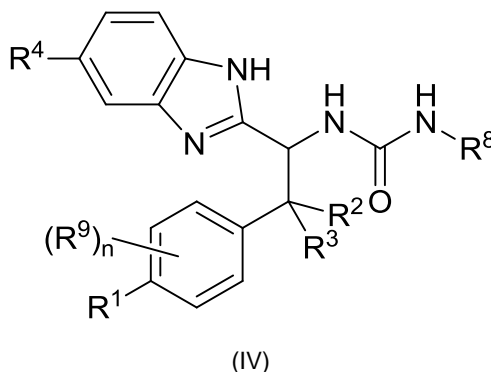
**X** representa metoxi, hidroxilo o  $-CONH_2$ ; y

**Y** representa

- o un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con metilo, metoxi, etoxi-metilo, *iso*-propoxi-metilo, 1,2,4-triazol-1-il-metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o
- o un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, (1-trifluorometil-etoxi)-metilo y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

52) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (IV),



en la que

**n** representa 0, 1 o 2;

**R<sup>9</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

**R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno o metilo; o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo ciclopropilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno; y

**R<sup>8</sup>** representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, y -CONH<sub>2</sub>;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

53) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la realización 52), en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, hidroxil, hidroxil-metilo, 2-hidroxil-etilo, y -CONH<sub>2</sub>, en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclohexilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

54) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la realización 52), en la que

**R<sup>8</sup>** representa 4-hidroxil-ciclohexilo, 4-hidroxil-4-metil-ciclohexilo, 4-hidroximetil-ciclohexilo, 4-(2-hidroxietil)-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o 4-hidroxil-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

55) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la realización 52), en la que

**R<sup>8</sup>** representa 4-hidroxil-ciclohexilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

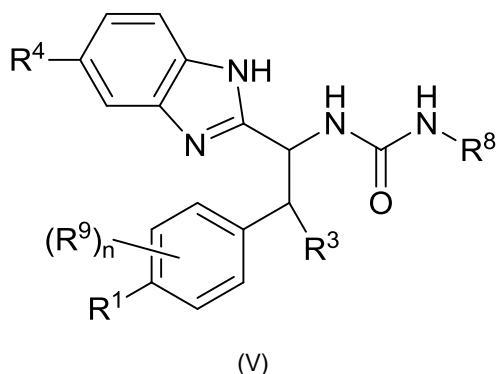
56) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la realización 52), en la que

**R<sup>8</sup>** representa 4-hidroxil-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

57) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (V),





en la que

**n** representa 0, 1 o 2;

**R<sup>9</sup>** representa metilo o flúor;

**R<sup>1</sup>** representa metilo, etilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, cloro o bromo;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, flúor, cloro o bromo; y

**R<sup>8</sup>** representa 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo, 4-hidroxi-metil-ciclohexilo, 4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-il o 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

58) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la realización 57), en la que

**R<sup>9</sup>** representa flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

59) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 57) a 58), en la que

**R<sup>1</sup>** representa metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

60) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 57) a 58), en la que

**R<sup>1</sup>** representa fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

61) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 57) a 60), en la que

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

62) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 57) a 61), en la que

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno;

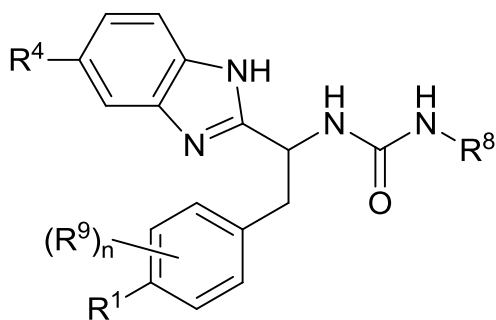
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

63) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 57) a 61), en la que

**R<sup>4</sup>** representa flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

64) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (VI),



(VI)

en la que

**n** representa 0, 1 o 2;

**R<sup>9</sup>** representa metilo o flúor;

**R<sup>1</sup>** representa metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo o bromo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo; y

**R<sup>8</sup>** representa 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo o 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

65) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la realización 64), en la que

**R<sup>1</sup>** representa metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

66) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la realización 64), en la que

**R<sup>1</sup>** representa fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

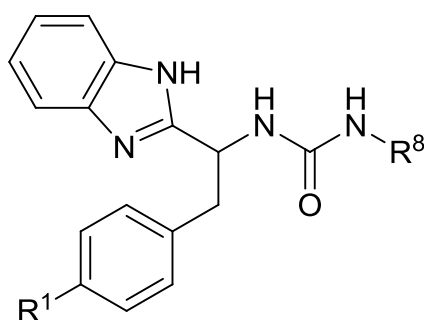
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

67) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 64) a 66), en la que

**R<sup>4</sup>** representa flúor;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

68) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (VII),



(VII)

en la que

**R<sup>1</sup>** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

**R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi o -CONH<sub>2</sub>; y

**Y** representa

o un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

o un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

69) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con la realización 68), en la que

**R<sup>1</sup>** representa metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

70) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 68) a 69), en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

71) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 68) a 69), en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un grupo fenilo **Y**; en el que **X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o -CONH<sub>2</sub>;

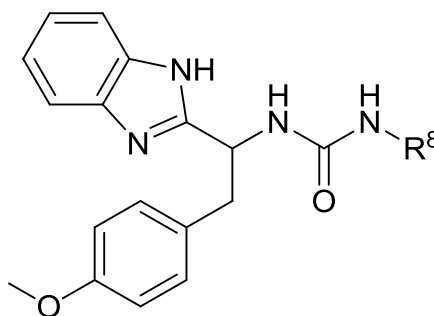
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

72) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 68) a 69), en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido dos veces con un grupo morfolin-4-ilo y un grupo fenilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

73) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (VIII),



(VIII)

en la que

**R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está sustituido una vez con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; sustituido dos veces con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o sustituido dos veces con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa metoxi, hidroxilo o -CONH<sub>2</sub>;

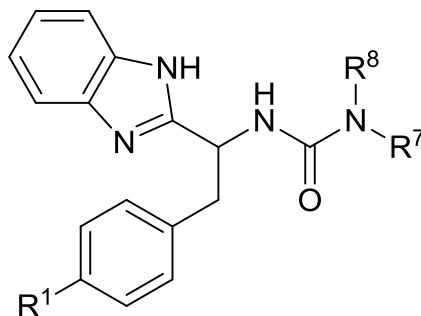
**Y** representa

- o un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez con metilo, metoxi, etoxi-metilo, *iso*-propoxi-metilo, 1,2,4-triazol-1-il-metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o
- o un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los

sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, (1-trifluorometil-etoxi)-metilo y fenilo el cual está sin sustituir o sustituido una vez con metoxi;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 5 74) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 1P) que son también compuestos de fórmula (IX),



(IX)

en la que

- 10  $R^1$  representa alcoxi ( $C_1-C_4$ );  
 $R^7$  y  $R^8$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquil ( $C_1-C_4$ )-carbonilo o  $-COOR^{11}$ ; y  
 $R^{11}$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ );

- 15 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

75) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 74), en el que el átomo de carbono, el cual está unido a la posición 2 del resto Benzimidazol, tiene configuración (*R*);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 20 76) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 1P) o 2) a 74), en el que el átomo de carbono, el cual está unido a la posición 2 del resto Benzimidazol, tiene configuración (*S*);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25 77) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se ha definido en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea;  
 (*R*)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopent-3-en-1-il)urea;  
 (*R*)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4,4-difluorociclohexil)urea;  
 30 (*R*)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclohexilurea;  
 (1*R*\*,2*S*\*)-2-(3-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxamida;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1*S*\*,2*S*\*)-2-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)urea;  
 35 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea;  
 2-(3-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de (1*R*\*,2*S*\*)-etilo;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea;  
 (*R*)-1-(2-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)encil)-3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1*S*\*2*S*\*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 40 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1*S*\*2*R*\*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxiciclohexil)urea;  
 (*R*)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(isopropoximetil)encil)urea;  
 45 (*R*)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(morfolinometil)encil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)urea;

- 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea;  
 1-(2-(4-Bromofenil)-1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[fr]imidazol-2-il)etil)urea;  
 5 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea;  
 1-((R)-1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea;  
 10 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopentilmetil)urea;  
 3-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenilpiperidin-4-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(2-hidroxietil)ciclohexil)urea;  
 15 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)urea;  
 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-piperidin-3-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-piperidin-3-il)urea;  
 20 1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea;  
 1-((R)-1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea;  
 1-((R)-1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea;  
 25 2-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de (1R\*,2R\*)-etiló;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3S\*,4R\*)-3-fluoropiperidin-4-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3S\*,4S\*)-3-fluoropiperidin-4-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 30 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R\*,3S\*)-3-hidroxiciclopentil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,3S\*)-3-hidroxiciclopentil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)urea;  
 35 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(-1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 40 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(p-tolil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(6-Cloro-1H-benzo[fr]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(2-(4-Bromofenil)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 45 (R)-1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-fenilpropil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)urea;  
 (S)-2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fenilpropanamida;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)urea;  
 50 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-morfolin-1-feniletil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-morfolin-2-feniletil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)metil)piridin-3-  
 55 il)metil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(isocroman-4-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 60 1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 4-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo;  
 Ácido *trans*-4-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxílico;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 65 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de metilo;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;

1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 5 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 10 1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 15 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 20 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-  
 25 il)urea;  
 1-((H)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenilpropil)urea;  
 1-((H)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((H)-2-hidroxi-2-feniletil)urea;  
 (H)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 30 (H)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(3-metoxifenil)etil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)urea;  
 35 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(imidazol[2,1-fc]tiazol-6-il)etil)urea;  
 (S)-2-(3-(R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-2-fenilacetamida;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxi-1-fenilpropil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea;  
 1-(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-  
 40 il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 45 1-(2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-  
 il)urea;  
 1-(2-(4-etilfenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 50 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 y 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;

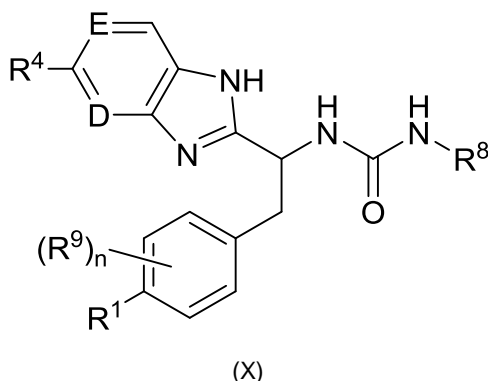
o las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;  
 debe entenderse para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un centro estereogénico, el  
 55 cual no está específicamente asignado, puede estar en configuración (*R*) absoluta o (*S*) absoluta; por ejemplo,  
 un compuesto enumerado como 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metoxi-3-  
 fenilpropan-2-il)urea puede ser 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*R*)-1-metoxi-3-  
 fenilpropan-2-il)urea, 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*S*)-1-metoxi-3-fenilpropan-2-  
 60 il)urea o cualquiera de sus mezclas. Notablemente, los compuestos que contienen más de un centro  
 estereogénico pueden estar en cada centro estereogénico, el cual no está específicamente asignado, en  
 configuración (*R*) absoluta o (*S*) absoluta; por ejemplo un compuesto enumerado como 1-(1-(1H-  
 benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea puede ser 1-((1*R*,2*R*)-1-(1H-  
 benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea, 1-((1*R*,2*S*)-1-(1H-  
 65 benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea, 1-((1*S*,2*R*)-1-(1H-  
 benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea, 1-((1*S*,2*S*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-

2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea o cualquiera de sus mezclas. La asignación de dos centros estereogénicos relacionados entre sí es marcada mediante un asterisco; los compuestos que contienen dichos centros estereogénicos pueden estar en una o la otra forma posible; por ejemplo un compuesto enumerado como 2-(3-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1*R*\*,2*R*\*)-etilo puede ser 2-(3-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1*R*,2*R*)-etilo, 2-(3-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1*S*,2*S*)-etilo o cualquiera de sus mezclas.

78) Otros compuestos preferidos de fórmula (I) como se ha definido en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 10 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-2-(4-Bromofenil)-1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((*R*)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(2-hidroxietil)ciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 15 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 20 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 25 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 30 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 35 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 40 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 45 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 50 1-((*R*)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 55 1-((*R*)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-2-(4-etilfenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-benzo[*q*]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 60 1-((*R*)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((*R*)-1-(1H-benzo[*q*]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 y  
 1-((*R*)-1-(1H-benzo[*q*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 o las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

79) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula (X),



5 en la que

**n** representa 0, 1 o 2;

**D** representa =N- o =CH-;

**E** representa =N- o =C(R<sup>4A</sup>)-;

**R<sup>9</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

10 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

**R<sup>4</sup>** y **R<sup>4A</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno; y

**R<sup>8</sup>** representa

- 15 • un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, y -CONH<sub>2</sub>;
- 20 • un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico; mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor o oxo; o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces con metilo;
- 25 • un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, heteroarilo, bencilo y fenilo monocíclicos sin sustituir, en el que el fenilo está sin sustituir o está sustituido una vez con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

80) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la realización 79), en la que

**D** representa =N- o =CH-; y **E** representa =N- o =C(R<sup>4A</sup>)-;

30 siempre y cuando por lo menos uno de **D** y **E** represente =N-;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

81) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la realización 79), en la que

**D** representa =CH-; y

35 **E** representa =C(R<sup>4A</sup>)-;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

82) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 79) a 81), en la que

**R<sup>9</sup>** representa flúor;

40 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

83) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 79) a 82), en la que

**R<sup>4A</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.



84) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 79) a 83), en la que

$R^8$  representa un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) mono- o bicclico, grupo que está sin sustituir o está sustituido uno o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxil, hidroxil-alquilo ( $C_1-C_4$ ), flúor, y  $-CONH_2$ ;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

85) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 79) a 83), en la que

$R^8$  representa un grupo piperidinilo, grupo que está sustituido una vez en un átomo de nitrógeno con alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), fenil-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) monocíclico; mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor; o sustituido cuatro o cinco veces con metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

86) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 79) a 85), en la que el átomo de carbono, el cual está unido a la posición 2 del resto Benzimidazol, tiene configuración (*R*);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

87) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 79) a 85), en la que el átomo de carbono, el cual está unido a la posición 2 del resto Benzimidazol, tiene configuración (*S*);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

88) Otros compuestos preferidos de fórmula (I) como se ha definido en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

(*S*)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea;  
 1-(2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-methyNsoxazol-3-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metiltiazol-2-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il) urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(ferf-butil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-bencil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 (*R*)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((4-(1,1-difluoroetil)oxazol-2-il)metil)urea;  
 1-(1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(7H-purin-8-il)etil)urea;  
 1-(1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea; y  
 1-(1-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;

o las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

debe entenderse para cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente, que un centro estereogénico, el cual no está asignado específicamente, puede estar en configuración absoluta (*R*)- o en configuración absoluta (*S*); por ejemplo, un compuesto enumerado como 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea puede ser 1-((*R*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-((*S*)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea o cualquiera de sus mezclas.

Es bien entendido que la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1); o de acuerdo con la

realización 1) limitados por las características de una realización que depende de la realización 1; o de acuerdo con la realización 1) limitados por las características de una cascada de realizaciones dependientes por ej. en la forma de "realización 4) que depende de la realización 2) que depende de la realización 1)". En caso de que una realización dependa de más de una otra realización, se entiende que cada combinación se desvela específicamente.

5 Asimismo, en caso de que una realización dependa de más de una otra realización y una o más de dichas otras realizaciones son en sí mismas dependientes de una o más realizaciones adicionales, se entiende que cada combinación se desvela específicamente si se puede obtener con respecto a las dependencias y dependencias múltiples proporcionadas. Notablemente, las realizaciones que son el resultado de cascadas de más de tres realizaciones que dependen entre sí pueden interpretarse bajo la observación de las dependencias y múltiples dependencias proporcionadas y tienen el propósito por ende de desvelarse específicamente. Los ejemplos representativos de realizaciones que son posibles en base a las dependencias de las realizaciones 1) a 88) como se ha desvelado anteriormente en el presente documento y que tienen el propósito por ende de desvelarse específicamente en el presente documento en forma individualizada son:

1, 1P+1, 2+1 P+1, 3+1 P+1, 4+1 P+1, 4+2+1 P+1, 5+1 P+1, 5+4+1 P+1, 5+4+2+1P+1, 6+1P+1, 6+4+1P+1,  
 15 6+4+2+1 P+1, 7+1 P+1, 7+4+1 P+1, 7+4+2+1 P+1, 8+1P+1, 8+4+1P+1, 8+4+2+1P+1, 9+1P+1, 9+4+1P+1,  
 9+4+2+1P+1,10+1P+1,10+4+1P+1,10+4+2+1P+1,10+6+1P+1,10+6+4+1P+1,10+6+4+2+1P+1,10+7+1P+1,  
 10+7+4+1P+1, 10+7+4+2+1P+1, 11+1P+1, 11+4+1P+1, 11+4+2+1P+1, 11+10+1P+1, 11+10+4+1 P+1,  
 11+10+4+2+1P+1, 11+10+6+1P+1, 11+10+6+4+1P+1,11+10+6+4+2+1P+1, 1+10+7+1P+1,11+10+7+4+1P+1,  
 20 11+10+7+4+2+1 P+1, 2+1 P+1, 2+4+1 P+1, 12+4+2+1 P+1, 12+10+1P+1, 12+10+4+1P+1, 12+10+4+2+1P+1,  
 12+10+6+1P+1, 12+10+6+4+1P+1, 12+10+6+4+2+1 P+1, 12+10+7+1P+1, 12+10+7+4+1 P+1, 12+10+7+4+2+1  
 P+1, 13+1 P+1, 13+4+1P+1, 13+4+2+1 P+1, 13+10+1P+1, 13+10+4+1P+1, 13+10+4+2+1 P+1, 13+10+6+1P+1,  
 13+10+6+4+1 P+1, 13+10+6+4+2+1P+1, 13+10+7+1P+1, 13+10+7+4+1P+1, 13+10+7+4+2+1P+1, 14+1 P+1,  
 14+4+1P+1, 14+4+2+1P+1, 14+12+1P+1, 14+12+4+1P+1, 14+12+4+2+1P+1, 14+12+10+1P+1,  
 14+12+10+4+1P+1, 14+12+10+4+2+1P+1, 14+12+10+6+1P+1, 14+12+10+6+4+1P+1, 14+12+10+6+4+2+1P+1,  
 25 14+12+10+7+1P+1, 14+12+10+7+4+1P+1, 14+12+10+7+4+2+1P+1, 14+13+1P+1, 14+13+4+1P+1,  
 14+13+4+2+1P+1, 14+13+10+1P+1, 14+13+10+4+1P+1, 14+13+10+6+1P+1, 14+13+10+6+4+1P+1, 14+13+10+6+4+2+1P+1,  
 14+13+10+7+1P+1, 14+13+10+7+4+1P+1, 14+13+10+7+4+2+1P+1, 15+1P+1, 15+4+1P+1, 15+4+2+1P+1, 15+14+1P+1, 15+14+4+1P+1, 15+14+4+2+1P+1,  
 15+14+12+1P+1, 15+14+12+4+1 P+1, 15+14+12+4+2+1P+1, 15+14+12+10+1P+1, 15+14+12+10+4+1P+1,  
 30 15+14+12+10+4+2+1P+1, 15+14+12+10+6+1P+1, 15+14+12+10+6+4+1P+1, 15+14+12+10+6+4+2+1P+1,  
 5+14+12+10+7+1P+1, 15+14+12+10+7+4+1 P+1, 15+14+12+10+7+4+2+1P+1, 15+14+13+1P+1,  
 15+14+13+4+1 P+1, 15+14+13+4+2+1P+1, 15+14+13+10+1 P+1, 15+14+13+10+4+1P+1,  
 15+14+13+10+4+2+1P+1, 15+14+13+10+6+1P+1, 15+14+13+10+6+4+1P+1, 15+14+13+10+6+4+2+1P+1,  
 15+14+13+10+7+1P+1, 15+14+13+10+7+4+1P+1, 15+14+13+10+7+4+2+1 P+1, 16+1P+1, 16+4+1P+1, 16+4+2+1P+1,  
 35 16+4+2+1P+1, 16+15+1P+1, 16+15+4+1P+1, 16+15+4+2+1P+1, 16+15+14+1P+1, 16+15+14+4+1P+1,  
 16+15+14+4+2+1P+1, 16+15+14+12+1P+1, 16+15+14+12+4+1P+1, 16+15+14+12+4+2+1P+1,  
 16+15+14+12+10+1P+1, 16+15+14+12+10+4+1 P+1, 16+15+14+12+10+4+2+1 P+1, 16+15+14+12+10+6+1  
 P+1, 16+15+14+12+10+6+4+1P+1, 16+15+14+12+10+6+4+2+1P+1,  
 40 6+15+14+12+10+7+1P+1,16+15+14+12+10+7+4+1P+1, 16+15+14+12+10+7+4+2+1P+1, 16+15+14+13+1P+1,  
 16+15+14+13+4+1P+1, 16+15+14+13+4+2+1P+1, 16+15+14+13+10+1P+1, 16+15+14+13+10+4+1P+1,  
 16+15+14+13+10+4+2+1 P+1, 16+15+14+13+10+6+1 P+1, 16+15+14+13+10+6+4+1 P+1, 16+15+14+13+10+6+4+2+1P+1,  
 16+15+14+13+10+7+1P+1, 16+15+14+13+10+7+4+1P+1, 6+15+14+13+10+7+4+1P+1,  
 16+15+14+13+10+7+4+2+1 P+1, 17+1P+1, 17+7+1P+1, 17+7+4+1 P+1, 17+7+4+2+1P+1, 17+10+1P+1,  
 17+10+4+1P+1, 17+10+4+2+1 P+1, 17+10+6+1P+1, 17+10+6+4+1 P+1, 17+10+6+4+2+1 P+1, 17+10+7+1P+1,  
 45 17+10+7+4+1P+1, 17+10+7+4+2+1P+1, 18+1P+1, 18+7+1P+1, 18+7+4+1P+1, 18+7+4+2+1P+1, 18+10+1P+1,  
 18+10+4+1P+1, 18+10+4+2+1 P+1, 18+10+6+1P+1, 18+10+6+4+1 P+1, 18+10+6+4+2+1 P+1, 18+10+7+1P+1,  
 18+10+7+4+1P+1, 18+10+7+4+2+1P+1, 19+1P+1, 19+7+1P+1, 19+7+4+1P+1, 19+7+4+2+1P+1, 19+10+1P+1,  
 19+10+4+1P+1, 19+10+4+2+1 P+1, 19+10+6+1P+1, 19+10+6+4+1 P+1, 19+10+6+4+2+1 P+1, 19+10+7+1P+1,  
 19+10+7+4+1P+1, 19+10+7+4+2+1 P+1, 20+1P+1, 21+1P+1, 22+1P+1, 22+7+1P+1, 22+7+4+1P+1,  
 50 22+7+4+2+1 P+1, 22+10+1P+1, 22+10+4+1 P+1, 22+10+4+2+1 P+1, 22+10+6+1P+1, 22+10+6+4+1 P+1,  
 22+10+6+4+2+1P+1,22+10+7+1P+1,22+10+7+4+1P+1,22+10+7+4+2+1P+1,23+1P+1,24+1P+1,25+24+1P+1,  
 26+24+1 P+1, 27+24+1 P+1, 28+24+1P+1, 28+26+24+1 P+1, 29+24+1P+1, 30+24+1P+1, 31+24+1P+1,  
 31+28+24+1P+1, 31+28+26+24+1P+1, 31+29+24+1P+1, 32+24+1P+1, 32+31+24+1P+1, 32+31+28+24+1P+1,  
 32+31+28+26+24+1 P+1, 32+31+29+24+1P+1, 33+24+1P+1, 33+31+24+1P+1, 33+31+28+24+1P+1,  
 55 33+31+28+26+24+1 P+1, 33+31+29+24+1 P+1, 34+24+1P+1, 34+29+24+1P+1, 34+31+24+1P+1,  
 34+31+28+24+1P+1, 34+31+28+26+24+1P+1, 34+31+29+24+1P+1, 35+24+1P+1, 35+31+24+1P+1,  
 35+31+28+24+1P+1, 35+31+28+26+24+1P+1, 35+31+29+24+1P+1, 36+24+1P+1, 36+28+24+1 P+1,  
 36+28+26+24+1 P+1, 36+33+24+1 P+1, 36+33+31+24+1P+1, 36+33+31+28+24+1P+1, 36+33+31+28+26+24+1  
 P+1, 36+33+31+29+24+1P+1, 36+34+24+1 P+1, 36+34+29+24+1 P+1, 36+34+31+24+1P+1,  
 60 36+34+31+28+24+1P+1, 36+34+31+28+26+24+1 P+1, 36+34+31+29+24+1P+1, 37+24+1 P+1, 37+28+24+1  
 P+1, 37+28+26+24+1 P+1, 37+31+24+1P+1, 37+31+28+24+1P+1, 37+31+28+26+24+1 P+1,  
 37+31+29+24+1P+1, 37+34+24+1 P+1, 37+34+29+24+1 P+1, 37+34+31+24+1P+1, 37+34+31+28+24+1P+1,  
 37+34+31+28+26+24+1P+1, 37+34+31+29+24+1P+1, 38+24+1P+1,38+33+24+1P+1, 38+33+31+24+1P+1,  
 38+33+31+28+24+1P+1, 38+33+31+28+26+24+1 P+1, 38+33+31+29+24+1P+1, 39+24+1 P+1, 39+33+24+1  
 65 P+1, 39+33+31+24+1P+1, 39+33+31+28+24+1P+1, 39+33+31+28+26+24+1P+1, 39+33+31+29+24+1 P+1,

ES 2 641 172 T3

40+24+1P+1, 40+33+24+1 P+1, 40+33+31+24+1P+1, 40+33+31+28+24+1P+1, 40+33+31+28+26+24+1P+1,  
 40+33+31+29+24+1P+1, 41+24+1P+1, 42+1P+1, 43+42+1P+1, 44+43+42+1P+1, 45+43+42+1 P+1,  
 46+43+42+1 P+1, 47+43+42+1 P+1, 47+44+43+42+1 P+1, 48+43+42+1 P+1, 48+44+43+42+1 P+1,  
 49+43+42+1 P+1, 49+44+43+42+1 P+1, 50+43+42+1 P+1, 50+44+43+42+1 P+1, 50+49+43+42+1P+1,  
 5 50+49+44+43+42+1P+1, 51+43+42+1P+1, 51+44+43+42+1P+1, 52+1P+1, 53+52+1P+1, 54+52+1P+1,  
 55+52+1P+1, 56+52+1P+1, 57+1P+1,58+57+1P+1,59+57+1P+1,59+58+57+1P+1,60+57+1P+1, 60+58+57+1  
 P+1, 61+57+1P+1, 62+57+1P+1, 62+59+57+1P+1, 62+59+58+57+1P+1, 62+60+57+1 P+1,  
 62+60+58+57+1P+1, 62+61+57+1P+1, 63+57+1P+1, 63+59+57+1P+1, 63+59+58+57+1P+1, 63+60+57+1P+1,  
 63+60+58+57+1 P+1, 63+61+57+1P+1, 64+1P+1, 65+64+1P+1, 66+64+1P+1, 67+64+1P+1, 67+65+64+1 P+1,  
 10 67+66+64+1 P+1, 68+1 P+1, 69+68+1P+1, 70+68+1P+1, 70+69+68+1 P+1, 71+68+1P+1, 71+69+68+1P+1,  
 72+68+1 P+1, 72+69+68+1P+1, 73+1P+1, 74+1P+1, 75+1P+1, 75+2+1P+1, 75+3+1P+1, 75+4+1P+1, 75+4+2+1  
 P+1, 75+5+1 P+1, 75+5+4+1P+1, 75+5+4+2+1 P+1, 75+6+1P+1, 75+6+4+1P+1, 75+6+4+2+1 P+1, 75+7+1 P+1,  
 75+7+4+1 P+1, 75+7+4+2+1 P+1, 75+8+1P+1, 75+8+4+1P+1, 75+8+4+2+1 P+1, 75+9+1P+1, 75+9+4+1 P+1,  
 15 75+9+4+2+1 P+1, 75+10+1P+1, 75+10+4+1P+1, 75+10+4+2+1P+1, 75+10+6+1P+1,  
 75+10+6+4+1P+1,75+10+6+4+2+1P+1, 75+10+7+1P+1,75+10+7+4+1P+1, 75+10+7+4+2+1P+1, 75+11+1P+1,  
 75+11+4+1P+1, 75+11+4+2+1 P+1, 75+11+10+1 P+1, 75+11+10+4+1 P+1, 75+11+10+4+2+1P+1,  
 75+11+10+6+1P+1,75+11+10+6+4+1P+1,75+11+10+6+4+2+1P+1,75+11+10+7+1P+1,75+11+10+7+4+1P+1,  
 75+11+10+7+4+2+1P+1,75+12+1P+1,75+12+4+1 P+1,75+12+4+2+1 P+1,75+12+10+1P+1,75+12+10+4+1P+1,  
 75+12+10+4+2+1P+1, 75+12+10+6+1P+1, 75+12+10+6+4+1P+1, 75+12+10+6+4+2+1P+1, 75+12+10+7+1P+1,  
 20 75+12+10+7+4+1 P+1, 75+12+10+7+4+2+1P+1, 75+13+1P+1, 75+13+4+1 P+1, 75+13+4+2+1 P+1,  
 75+13+10+1P+1, 75+13+10+4+1P+1, 75+13+10+4+2+1P+1, 75+13+10+6+1 P+1, 75+13+10+6+4+1 P+1,  
 75+13+10+6+4+2+1P+1, 75+13+10+7+1P+1, 75+13+10+7+4+1P+1, 75+13+10+7+4+2+1P+1, 75+14+1P+1,  
 75+14+4+1 P+1, 75+14+4+2+1 P+1, 75+14+12+1 P+1, 75+14+12+4+1 P+1, 75+14+12+4+2+1 P+1,  
 25 75+14+12+10+1P+1, 75+14+12+10+4+1P+1, 75+14+12+10+4+2+1P+1, 75+14+12+10+6+1P+1,  
 75+14+12+10+6+4+1 P+1, 75+14+12+10+6+4+2+1P+1, 75+14+12+10+7+1P+1, 75+14+12+10+7+4+1P+1,  
 75+14+12+10+7+4+2+1P+1,75+14+13+1P+1,75+14+13+4+1P+1,75+14+13+4+2+1P+1,75+14+13+10+1P+1,  
 75+14+13+10+4+1P+1, 75+14+13+10+4+2+1 P+1, 75+14+13+10+6+1P+1, 75+14+13+10+6+4+1 P+1,  
 75+14+13+10+6+4+2+1P+1, 75+14+13+10+7+1P+1, 75+14+13+10+7+4+1P+1, 75+14+13+10+7+4+2+1P+1,  
 30 75+15+1P+1, 75+15+4+1P+1, 75+15+4+2+1P+1, 75+15+14+1P+1, 75+15+14+4+1P+1, 75+15+14+4+2+1P+1,  
 75+15+14+12+1 P+1, 75+15+14+12+4+1P+1, 75+15+14+12+4+2+1P+1, 75+15+14+12+10+1 P+1,  
 75+15+14+12+10+4+1P+1, 75+15+14+12+10+4+2+1P+1, 75+15+14+12+10+6+1P+1,  
 75+15+14+12+10+6+4+1P+1, 75+15+14+12+10+6+4+2+1P+1, 75+15+14+12+10+7+1P+1,  
 75+15+14+12+10+7+4+1 P+1, 75+15+14+12+10+7+4+2+1P+1, 75+15+14+13+1P+1, 75+15+14+13+4+1P+1,  
 35 75+15+14+13+4+2+1P+1, 75+15+14+13+10+1P+1, 75+15+14+13+10+4+1P+1, 75+15+14+13+10+4+2+1P+1,  
 75+15+14+13+10+6+1P+1, 75+15+14+13+10+6+4+1P+1, 75+15+14+13+10+6+4+2+1P+1,  
 75+15+14+13+10+7+1P+1, 75+15+14+13+10+7+4+1 P+1, 75+15+14+13+10+7+4+2+1P+1, 75+16+1P+1,  
 75+16+4+1P+1, 75+16+4+2+1P+1, 75+16+15+1P+1, 75+16+15+4+1 P+1, 75+16+15+4+2+1P+1,  
 75+16+15+14+1 P+1, 75+16+15+14+4+1P+1, 75+16+15+14+4+2+1 P+1, 75+16+15+14+12+1P+1,  
 75+16+15+14+12+4+1 P+1, 75+16+15+14+12+4+2+1P+1, 75+16+15+14+12+10+1 P+1,  
 40 7+11+11+14+12+10+4+1 P+1, 75+16+15+14+12+10+4+2+1P+1, 75+16+15+14+12+10+6+1P+1,  
 75+16+15+14+12+10+6+4+1P+1, 75+16+15+14+12+10+6+4+2+1P+1, 75+16+15+14+12+10+7+1P+1,  
 75+16+15+14+12+10+7+4+1 P+1, 75+16+15+14+12+10+7+4+2+1 P+1, 75+16+15+14+13+1P+1,  
 75+16+15+14+13+4+1 P+1,75+16+15+14+13+4+2+1P+1, 75+16+15+14+13+10+1P+1,  
 45 75+16+15+14+13+10+4+1P+1, 75+16+15+14+13+10+4+2+1 P+1, 75+16+15+14+13+10+6+1P+1,  
 75+16+15+14+13+10+6+4+1P+1, 75+16+15+14+13+10+6+4+2+1P+1, 75+16+15+14+13+10+7+1P+1,  
 75+16+15+14+13+10+7+4+1P+1, 75+16+15+14+13+10+7+4+2+1P+1, 75+17+1P+1, 75+17+7+1P+1,  
 75+17+7+4+1 P+1, 75+17+7+4+2+1P+1, 75+17+10+1P+1, 75+17+10+4+1P+1, 75+17+10+4+2+1P+1,  
 75+17+10+6+1 P+1, 75+17+10+6+4+1 P+1, 75+17+10+6+4+2+1P+1, 75+17+10+7+1P+1,  
 50 75+17+10+7+4+1P+1, 75+17+10+7+4+2+1P+1, 75+18+1P+1, 75+18+7+1P+1, 75+18+7+4+1P+1,  
 75+18+7+4+2+1 P+1, 75+18+10+1P+1, 75+18+10+4+1P+1, 75+18+10+4+2+1P+1, 75+18+10+6+1P+1,  
 75+18+10+6+4+1P+1, 75+18+10+6+4+2+1P+1, 75+18+10+7+1P+1, 75+18+10+7+4+1P+1, 75+18+10+7+4+2+1  
 P+1, 75+19+1P+1, 75+19+7+1 P+1, 75+19+7+4+1 P+1, 75+19+7+4+2+1 P+1, 75+19+10+1 P+1,  
 75+19+10+4+1P+1, 75+19+10+4+2+1 P+1, 75+19+10+6+1P+1, 75+19+10+6+4+1P+1, 75+19+10+6+4+2+1P+1,  
 75+19+10+7+1P+1, 75+19+10+7+4+1 P+1, 75+19+10+7+4+2+1P+1, 75+20+1 P+1, 75+21+1P+1, 75+22+1P+1,  
 55 75+22+7+1 P+1, 75+22+7+4+1 P+1, 75+22+7+4+2+1 P+1, 75+22+10+1 P+1, 75+22+10+4+1 P+1,  
 75+22+10+4+2+1 P+1, 75+22+10+6+1 P+1, 75+22+10+6+4+1P+1, 75+22+10+6+4+2+1 P+1,  
 75+22+10+7+1P+1, 75+22+10+7+4+1P+1, 75+22+10+7+4+2+1P+1, 75+23+1 P+1, 75+24+1 P+1, 75+25+24+1  
 P+1, 75+26+24+1P+1, 75+27+24+1 P+1, 75+28+24+1 P+1, 75+28+26+24+1 P+1, 75+29+24+1 P+1,  
 75+30+24+1 P+1, 75+31+24+1P+1, 75+31+28+24+1P+1, 75+31+28+26+24+1P+1, 75+31+29+24+1P+1,  
 60 75+32+24+1P+1, 75+32+31+24+1P+1, 75+32+31+28+24+1P+1, 75+32+31+28+26+24+1P+1,  
 75+32+31+29+24+1P+1, 75+33+24+1 P+1, 75+33+31+24+1P+1, 75+33+31+28+24+1 P+1,  
 75+33+31+28+26+24+1P+1, 75+33+31+29+24+1P+1, 75+34+24+1 P+1, 75+34+29+24+1 P+1, 75+34+31+24+1  
 P+1, 75+34+31+28+24+1P+1, 75+34+31+28+26+24+1P+1, 75+34+31+29+24+1 P+1, 75+35+24+1P+1,  
 75+35+31+24+1P+1, 75+35+31+28+24+1P+1, 75+35+31+28+26+24+1 P+1, 75+35+31+29+24+1P+1,  
 65 75+36+24+1 P+1, 75+36+28+24+1 P+1, 75+36+28+26+24+1 P+1, 75+36+33+24+1 P+1,  
 75+36+33+31+24+1P+1, 75+36+33+31+28+24+1P+1, 75+36+33+31+28+26+24+1P+1,

75+36+33+31+29+24+1P+1, 75+36+34+24+1 P+1, 75+36+34+29+24+1 P+1, 75+36+34+31+24+1P+1, 75+36+34+31+28+24+1 P+1, 75+36+34+31+28+26+24+1P+1, 75+36+34+31+29+24+1P+1, 75+37+24+1 P+1, 75+37+28+24+1 P+1, 75+37+28+26+24+1 P+1, 75+37+31+24+1P+1, 75+37+31+28+24+1 P+1, 75+37+31+28+26+24+1P+1, 75+37+31+29+24+1P+1, 75+37+34+24+1 P+1, 75+37+34+29+24+1P+1,75+37+34+31+24+1P+1,75+37+34+31+28+24+1P+1,75+37+34+31+28+26+24+1P+1, 75+37+34+31+29+24+1P+1, 75+38+24+1P+1, 75+38+33+24+1P+1, 75+38+33+31+24+1P+1, 75+38+33+31+28+24+1 P+1, 75+38+33+31+28+26+24+1 P+1, 75+39+33+24+1 P+1, 75+39+33+31+24+1 P+1, 75+39+33+31+28+24+1P+1, 75+39+33+31+28+26+24+1P+1, 75+39+33+31+29+24+1 P+1, 75+40+24+1 P+1, 75+40+33+24+1P+1, 75+40+33+31+24+1P+1, 75+40+33+31+28+24+1P+1, 75+40+33+31+28+26+24+1 P+1, 75+40+33+31+29+24+1P+1, 75+41+24+1P+1, 75+42+1 P+1, 75+43+42+1 P+1, 75+44+43+42+1 P+1, 75+45+43+42+1 P+1, 75+46+43+42+1 P+1, 75+47+43+42+1 P+1, 75+47+44+43+42+1 P+1, 75+48+43+42+1P+1, 75+48+44+43+42+1 P+1, 75+49+43+42+1 P+1, 75+49+44+43+42+1 P+1, 75+50+43+42+1P+1, 75+50+44+43+42+1 P+1, 75+50+49+43+42+1 P+1, 75+50+49+44+43+42+1P+1, 75+51+43+42+1P+1, 75+51+44+43+42+1 P+1, 75+52+1 P+1, 75+53+52+1 P+1, 75+54+52+1 P+1, 75+55+52+1 P+1, 75+56+52+1 P+1, 75+57+1 P+1, 75+58+57+1 P+1, 75+59+57+1 P+1, 75+59+58+57+1 P+1, 75+60+57+1 P+1, 75+60+58+57+1 P+1, 75+61+57+1 P+1, 75+62+57+1 P+1, 75+62+59+57+1 P+1, 75+62+59+58+57+1 P+1, 75+62+60+57+1 P+1, 75+62+60+58+57+1P+1,75+62+61+57+1P+1,75+63+57+1P+1,75+63+59+57+1P+1,75+63+59+58+57+1P+1, 75+63+60+57+1 P+1, 75+63+60+58+57+1P+1, 75+63+61+57+1P+1, 75+64+1P+1, 75+65+64+1 P+1, 75+66+64+1P+1, 75+67+64+1P+1, 75+67+65+64+1P+1, 75+67+66+64+1P+1, 75+68+1P+1, 75+69+68+1P+1, 75+70+68+1 P+1, 75+70+69+68+1 P+1, 75+71+68+1 P+1, 75+71+69+68+1P+1, 75+72+68+1 P+1, 75+72+69+68+1 P+1, 75+73+1P+1, 75+74+1P+1, 76+1P+1, 76+6+1P+1, 76+6+4+1P+1, 76+6+4+2+1 P+1, 76+12+1P+1, 76+12+4+1P+1, 76+12+4+2+1P+1, 76+12+10+1P+1, 76+12+10+4+1P+1, 76+12+10+4+2+1P+1, 76+12+10+6+1P+1, 76+12+10+6+4+1P+1, 76+12+10+6+4+2+1P+1, 76+12+10+7+1P+1, 76+12+10+7+4+1P+1, 76+12+10+7+4+2+1P+1, 76+18+1P+1, 76+18+7+1P+1, 76+18+7+4+1 P+1, 76+18+7+4+2+1P+1, 76+18+10+1P+1, 76+18+10+4+1P+1, 76+18+10+4+2+1P+1, 76+18+10+6+1 P+1, 76+18+10+6+4+1 P+1, 76+18+10+6+4+2+1P+1,76+18+10+7+1 P+1, 76+18+10+7+4+1P+1, 76+18+10+7+4+2+1P+1, 76+22+1P+1, 76+22+7+1P+1, 76+22+7+4+1P+1, 76+22+7+4+2+1 P+1, 76+22+10+1 P+1, 76+22+10+4+1 P+1, 76+22+10+4+2+1P+1, 76+22+10+6+1P+1, 76+22+10+6+4+1P+1, 76+22+10+6+4+2+1P+1, 76+22+10+7+1P+1, 76+22+10+7+4+1 P+1, 76+22+10+7+4+2+1P+1, 76+24+1P+1, 76+42+1P+1, 76+52+1P+1, 76+54+52+1 P+1, 76+57+1 P+1, 76+59+57+1P+1, 76+59+58+57+1 P+1, 76+60+57+1P+1, 76+60+58+57+1 P+1, 76+64+1P+1, 76+68+1P+1,76+73+1P+1,76+74+1P+1,77+1P+1,78+1P+1,79+1,80+79+1,81+79+1,82+79+1,82+80+79+1, 82+81+79+1, 83+79+1, 83+80+79+1, 83+81+79+1, 83+82+79+1, 83+82+80+79+1, 83+82+81+79+1, 84+79+1, 84+80+79+1, 84+81+79+1, 84+82+79+1, 84+82+80+79+1, 84+82+81+79+1, 84+83+79+1, 84+83+80+79+1, 84+83+81+79+1, 84+83+82+79+1, 85+82+80+79+1, 85+82+81+79+1, 85+83+79+1, 85+83+80+79+1, 85+83+81+79+1, 85+83+82+79+1, 85+83+82+80+79+1, 85+83+82+81+79+1, 86+79+1, 86+80+79+1, 86+81+79+1, 86+82+79+1, 86+82+80+79+1, 86+82+81+79+1, 86+83+79+1, 86+83+80+79+1, 86+83+81+79+1, 86+83+82+79+1, 86+83+82+80+79+1, 86+83+82+81+79+1, 86+84+79+1, 86+84+80+79+1, 86+84+81+79+1, 86+84+82+79+1, 86+84+82+80+79+1, 86+84+82+81+79+1, 86+84+83+79+1, 86+84+83+80+79+1, 86+84+83+81+79+1, 86+84+83+82+79+1, 86+84+83+82+80+79+1, 86+85+79+1, 86+85+80+79+1, 86+85+81+79+1, 86+85+82+79+1, 86+85+82+80+79+1, 86+85+82+81+79+1, 86+85+83+79+1, 86+85+83+80+79+1, 86+85+83+81+79+1, 86+85+83+82+79+1, 87+79+1, 87+80+79+1, 87+81+79+1, 87+82+79+1, 87+82+80+79+1, 87+82+81+79+1, 87+83+79+1, 87+83+80+79+1, 87+83+81+79+1, 87+83+82+79+1, 87+83+82+80+79+1, 87+83+82+81+79+1, 87+84+79+1, 87+84+80+79+1, 87+84+81+79+1, 87+84+82+79+1, 87+84+82+80+79+1, 87+84+82+81+79+1, 87+84+83+79+1, 87+84+83+80+79+1, 87+84+83+81+79+1, 87+84+83+82+79+1, 87+84+83+82+80+79+1, 87+84+83+82+81+79+1, 87+85+79+1, 87+85+80+79+1, 87+85+81+79+1, 87+85+82+79+1, 87+85+82+80+79+1, 87+85+82+81+79+1, 87+85+83+79+1, 87+85+83+80+79+1, 87+85+83+81+79+1, 87+85+83+82+79+1, 87+85+83+82+81+79+1 y 88+1; en la que la lista que aparece más arriba no debe ser interpretada como una limitación con respecto a realizaciones adicionales las cuales son también posibles en base a las dependencias de las realizaciones 1) a 88) como se ha desvelado anteriormente en el presente documento y que también son deseadas. En la lista que aparece más arriba, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "5+4+1P+1" por ejemplo se refiere a la realización 5) que depende de la realización 4) que depende de la realización 1P) que depende de la realización 1), es decir la realización "5+4+1P+1" corresponde a la realización 1) adicionalmente limitada por las características de las realizaciones 1P), 4) y 5).

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente rotulados, especialmente compuestos rotulados con <sup>2</sup>H (deuterio) de fórmula (I), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más átomos han sido, individualmente, reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente rotulados, especialmente compuestos rotulados con <sup>2</sup>H (deuterio) de fórmula (I) y sus sales se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado <sup>2</sup>H

(deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ej. un aumento de la semivida in vivo o una reducción de los requerimientos de dosificación, o puede conducir a una reducción de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ej. una mejora en el perfil de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no está isotópicamente rotulados, o están rotulados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente rotulados en absoluto. Los compuestos isotópicamente rotulados de fórmula (I) pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para una referencia ver por ejemplo 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 y 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, las enfermedades y similares, esto tiene el propósito de significar también un solo compuesto, sal, composición farmacéutica, enfermedad o similar.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para utilizar como medicamentos. En particular, los compuestos de fórmula (I) modulan al receptor de ALX, es decir, actúan como agonistas del receptor de ALX, y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades las cuales responden a la activación del receptor de ALX tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones, leucemias y trastornos mediados por amiloide (especialmente enfermedad de Alzheimer); adicionalmente son útiles para la modulación de respuestas inmunes (especialmente aquellas producidas por la vacunación).

En particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas.

Las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y las afecciones alérgicas incluyen, a mero título ejemplificativo, uno, varios o todos los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés); síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o pulmonar (COPD, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma; enfisema; así como también exacerbación de la hiperactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalada. Especialmente, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y las afecciones alérgicas incluyen COPD, COAD y COLD.

2) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen bronquitis de cualquier tipo o génesis.

3) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen bronquiectasia, y neumoconiosis de cualquier tipo o génesis.

4) Otras enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y afecciones alérgicas incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgico) y asma extrínseca (alérgico), asma leve, asma moderado, asma severa, asma bronquítica, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido después de infección bacteriana.

5) En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son particularmente adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias incluyen uno, varios o todos los grupos siguientes de enfermedades y trastornos:

5a) En particular, enfermedades inflamatorias se refieren a trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos relacionados con neutrófilos de las vías respiratorias que incluyen hiper-neutrofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones. Otros trastornos relacionados con neutrófilos también incluyen periodontitis, glomerulonefritis, y fibrosis quística.

5b) Otras enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades de la piel tal como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso, lupus discoide y epidermólisis.

5c) Otras enfermedades inflamatorias también se relacionan con enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio. Las enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y afecciones que afectan el ojo tal como uveítis (anterior, intermedia y

posterior), uveítis del síndrome de Behçet, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, síndrome de queratoconjuntivitis seca de Sjögren, y conjuntivitis primaveral; enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis y rinitis alérgica (y especialmente rinitis alérgica) ; y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes, o que tienen un componente o etiología autoinmune, tales como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, síndrome de Sjögren, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, dermatosis neutrófila, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad autoinmune inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, neumonitis crónica por hipersensibilidad, cirrosis biliar primaria, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis.

5d) Otras enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune incluyen artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto y diabetes de tipo I o II.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de corazón, pulmón, corazón y pulmón combinados, hígado, riñón, trasplantes de páncreas, trasplantes de piel o de la córnea, y la prevención de la enfermedad injerto frente a huésped, tal como ocurre en algunos casos tras trasplante de médula ósea, particularmente en el tratamiento de rechazo agudo o crónico de aloinjerto y xenoinjerto o en el trasplante de células que producen insulina, por ejemplo, islotes de las células pancreáticas.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de infecciones retrovirales mediadas por el VIH. Las enfermedades retrovirales mediadas por el VIH incluyen, pero no se limitan a, uno, varios o todos los grupos de enfermedades y trastornos causados por las cepas de VIH-1 y VIH-2 tales como GUN-4v, GUN-7wt, 5 AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Los trastornos cardiovasculares se refieren a uno o más estados de enfermedad del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón) y a las enfermedades de los órganos dependientes. Los estados de enfermedad del árbol cardiovascular y las enfermedades de los órganos dependientes incluyen, pero no se limitan a, trastornos del músculo cardíaco (cardiomiopatía o miocarditis) tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, miocardiopatía alcohólica, miocardiopatía inducida por fármacos, miocardiopatía isquémica, y miocardiopatía hipertensa; trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedades macrovasculares) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales, y las arterias popliteales; trastornos de los vasos sanguíneos pequeños (enfermedades microvasculares) debidos a toxicidad, inducidos por fármacos y metabólicos (incluyendo hipertensión y/o diabetes) tales como arteriolas retinales, arteriolas glomerulares, el vasa nervorum, arteriolas cardíacas, y capas capilares asociadas del ojo, riñón, corazón, y de los sistemas nerviosos central y periférico; y, ruptura de placas de lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos principales tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias popliteales.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de neuroinflamación. Neuroinflamación se refiere a la producción de moléculas de señalización celular, activación de la glía o activación de las rutas y respuestas gliales, citoquinas o quimoquinas pro-inflamatorias, activación de astrocitos o rutas y respuestas de activación de astrocitos, activación de microglía o activación de las rutas y respuestas microgliales, respuestas oxidativas relacionadas con el estrés tal como producción de sintasa de óxido nítrico y acumulación de óxido nítrico, proteínas de fase aguda, pérdida de sinaptofisina y proteína post sináptica de densidad 95 (PSD-95), componentes de la cascada de complemento, pérdida o reducción de la función sináptica, actividad de la proteína quinasa (por ejemplo, actividad de proteína quinasa asociada a la muerte), déficits de comportamiento, daño celular (por ejemplo, daño de células neuronales), muerte celular (por ejemplo, muerte de células neuronales), y/o depósito de amiloide  $\beta$  de las placas amiloides.

Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos. En particular, los trastornos neurológicos incluyen, pero no están limitados a, epilepsia, apoplejía, isquemia cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple remitente recurrente, esclerosis múltiple progresiva, neuromielitis óptica, síndrome aislado clínicamente, enfermedad de Alpers, esclerosis amiotrófica lateral (ALS), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de la médula espinal, daño traumático del cerebro, neuralgia del trigémino, polineuropatía inflamatoria crónica desmielinante, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular bulbar progresiva hereditaria, síndromes de discos vertebrales herniados, rotos o prolapsados, espondilosis cervical, trastornos del plexus, síndrome de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas,

disminución cognitiva leve, disminución cognitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y corea de Huntington.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento del dolor. El dolor incluye, pero no está limitado a, dolor neuropático ejemplificado por condiciones tales como neuropatía diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, polineuropatía diabética dolorosa, dolor posapoplejía, dolor posamputación, dolor mielopático o dolor radiculopático, dolor facial atípico y síndromes similares a causalgia.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por priones. Las enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs, por sus siglas en inglés), incluyen, pero no se limitan a, kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS, por sus siglas en inglés), insomnio letal familiar (FFI, por sus siglas en inglés) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés).

15 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por amiloide. Los trastornos mediados por amiloide son definidos como enfermedades y trastornos que son causados por, o que están asociados con amiloide o con proteínas similares a amiloide. Las enfermedades y trastornos causados por, o asociados con, amiloide o por proteínas similares a amiloide incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), incluyendo enfermedades o afecciones caracterizadas por una pérdida de capacidad cognitiva de la memoria tal como por ejemplo, deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés); demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; hemorragia cerebral con amiloidosis. En otra realización, las enfermedades y trastornos causados por o asociados con amiloide o por proteínas similares al amiloide incluyen parálisis supranuclear progresiva, amiloidosis de amiloide de cadena liviana, neuropatías amiloides familiares, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt Jakob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), miositis por cuerpos de inclusión (IBM, por sus siglas en inglés), diabetes de inicio en la edad adulta, y amiloidosis cardíaca senil.

30 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la modulación de respuestas inmunes. La modulación de respuestas inmunes incluye, pero no está limitada a, procedimientos basados en la administración a un sujeto, de una composición de al menos un antígeno y al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunos casos, la composición que contiene el antígeno se administra en primer lugar, seguida de la administración de una composición de al menos uno de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otros casos, la composición que contiene el antígeno se administra en último lugar. Las diferentes composiciones pueden administrarse de manera simultánea, cercanas en secuencia, o separadas en el tiempo. Dichos procedimientos y composiciones se proporcionan para inmunización terapéutica y profiláctica (es decir, provocar, aumentar, intensificar o modular de manera deliberada una respuesta inmune adaptativa y/o innata). Las ventajas particulares pueden incluir una o más de las siguientes:

- 40 1) Una respuesta inmune acelerada tras la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el antígeno, en comparación con la administración del antígeno por sí solo;  
2) Una sensibilidad mayor a cantidades pequeñas de antígeno (por ejemplo, toxina o patógeno) o antígenos que habitualmente no inducen respuestas inmunes fuertes; y  
3) Tratamientos antitumorales más efectivos.

45 Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, curación de heridas, nefropatía diabética, reducción de la inflamación en tejidos trasplantados, enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

50 Especialmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de entre uno, varios o todos los grupos de enfermedades y trastornos siguientes:

- 55 1) Enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos alérgicos tales como lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés); síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés); enfermedad pulmonar o del pulmón o de las vías respiratorias obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociadas con los mismos; y asma de cualquier tipo u origen, incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma grave, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido tras una infección bacteriana;  
2) Enfermedades inflamatorias tales como trastornos relacionados con neutrófilos, especialmente trastornos

relacionados con neutrófilos de la vía respiratoria incluyendo hiperneutrofilia ya que afecta a la vía respiratoria y/o los pulmones; periodontitis; glomerulonefritis; fibrosis quística; y enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, angéititis por hipersensibilidad, urticaria, lupus eritematoso, y epidermólisis;

5 3) Enfermedades que tienen un componente inflamatorio tal como enfermedades y condiciones que afectan al ojo, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral; enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas las reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune; y enfermedades inflamatorias autoinmunes del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn);

10 4) Infecciones retrovirales mediadas por el VIH tales como enfermedades y trastornos causados por las cepas VIH-1 y VIH-2 tales como GUN-4v, GUN-7wt, AG204, AG206, AG208, HCM305, HCM308, HCM342, mSTD104, y HCM309;

15 5) Neuroinflamación que se refiere a la producción de moléculas de señalización celular, activación de la glia o activación de rutas y respuestas gliales, citoquinas o quimoquinas proinflamatorias, activación de astrocitos o de rutas y respuestas de astrocitos, activación de microglía o de rutas y respuestas microgliales, respuestas oxidativas relacionadas con el estrés tales como depósito de amiloide  $\beta$  de las placas amiloides;

6) Trastornos neurológicos, tales como apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson;

20 7) Enfermedades mediadas por priones, también conocidas como encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSEs), tales como kuru, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnio letal familiar (FFI) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD);

8) Trastornos mediados por amiloide;

9) Fibrosis quística, curación de heridas y enfermedades inflamatorias causadas por organismos patógenos.

25 Más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en lesión pulmonar aguda (ALI); asma; fibrosis quística; queratoconjuntivitis seca; enfermedad intestinal inflamatoria; artritis reumatoide; y Enfermedad de Alzheimer.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

30 La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables y composiciones y formulaciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como el agente activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

35 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o inhalación).

40 La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que sea conocida para cualquier persona experta en la materia (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Edición n.º 21 (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento, procedimiento que comprende la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 88), o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I, (I-1), (I-2), (I-T1), (I-T2), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X) en el presente texto debe ser entendida también como una referencia a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y pertinente. Las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula (I) se aplican por supuesto mutatis mutandis a los compuestos de fórmula (I-1), fórmula (I-2), fórmula (I-T1), fórmula (I-T2), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX) y fórmula (X) así como también a las sales y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), fórmula (I-1), fórmula (I-2), fórmula (I-T1), fórmula (I-T2), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX) y fórmula (X). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o a los usos de estos compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de



las enfermedades de acuerdo con esta invención.

Salvo respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" (o de manera alternativa "alrededor de") ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o de manera alternativa "alrededor de") ubicado antes de una temperatura "Y" se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, la expresión "temperatura ambiente" (ta) tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

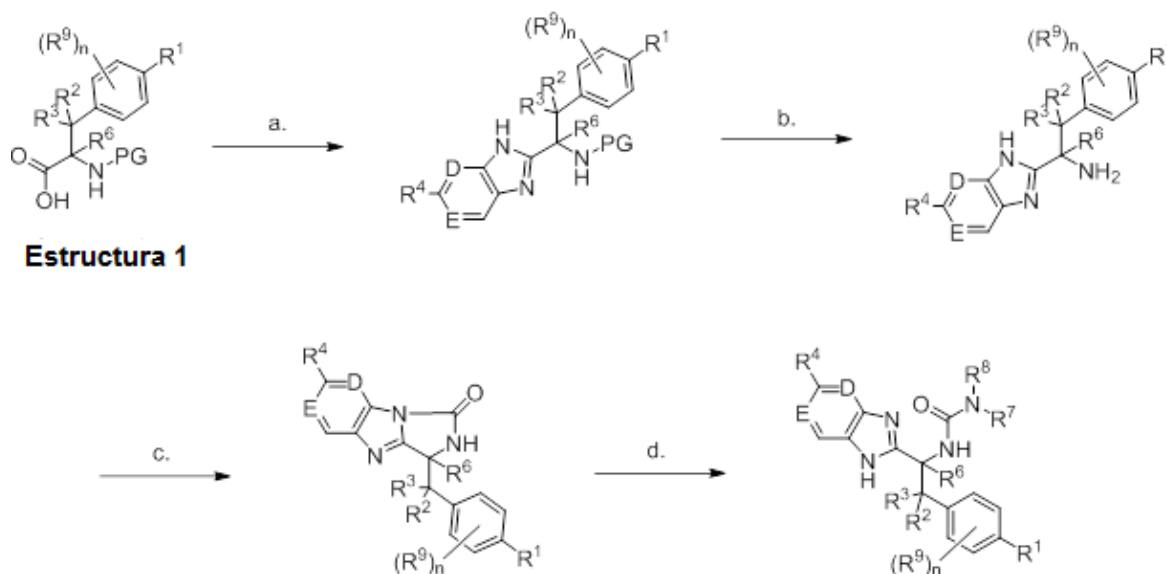
10 Siempre que la palabra "entre" sea utilizada para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos extremos del intervalo indicado son explícitamente incluidos en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura como siendo entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable es definida como siendo un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden producirse mediante los procedimientos siguientes, mediante los procedimientos presentados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o con los disolventes particulares que se empleen, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experta en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

20 Si no se indica lo contrario, el grupo genérico n, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se ha definido para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas empleadas se definen en la sección experimental.

#### A. Síntesis de productos finales

Los compuestos de fórmula (I) podrían prepararse a partir de los aminoácidos de estructura 1, en la que PG representa Boc, siguiendo la secuencia descrita a continuación:



**Estructura 1**

25 a. acoplamiento de un aminoácido de estructura 1 con la *o*-fenilendiamina apropiadamente sustituida (o, en caso de que D y/o E representen =N-, el análogo heteroaromático respectivo) a una temperatura de aproximadamente ta en un disolvente adecuado tal como AcCN usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tales como EDC /HOBt /DMAP, o TBTU, o HATU, o PyBOP en presencia de una base tal como 4-etilmorfolina, Et<sub>3</sub>N o DIPEA seguido por ciclación del producto resultante en condiciones ácidas, tales como en ácido acético a una temperatura de alrededor de 60 a 100 °C.

30 b. Desprotección del grupo protector, por ejemplo en condiciones ácidas, tales como HCl en dioxano, para el grupo protector Boc o condiciones de hidrogenación, tales como Pd/C - H<sub>2</sub>, para el grupo protector bencilo o bencilo carbamato.

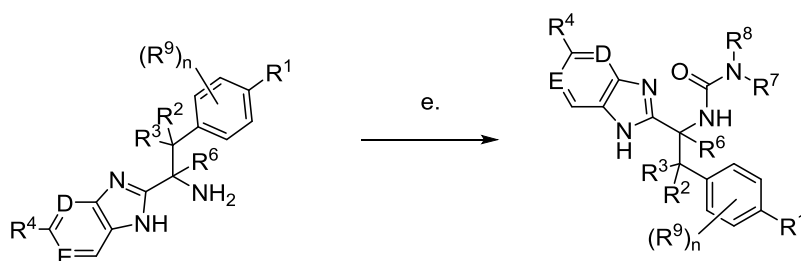
35 c. Ciclación mediante tratamiento de la base libre del derivado de aminometil-Benzimidazol obtenido en b. en THF con 1,1'-carbonyldiimidazol, eventualmente en presencia de una base tal como DIPEA.

d. formación de urea por medio del tratamiento con la amina apropiada R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH en presencia de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como, por ejemplo, THF o AcCN a ta.

En caso de que la amina R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH contenga un grupo funcional reactivo adicional, tal como un grupo hidroxilo, amino o

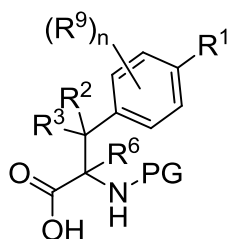
carboxi, tal grupo se protege preferentemente durante la formación de la urea y podría desprotegerse en un paso adicional para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Los grupos hidroxilo se protegen preferentemente con grupos protectores a base de sililo, tales como TBDMS y se liberan en condiciones tales como usando TBAF en, por ejemplo, THF; los grupos amino son preferentemente protegidos con Boc y se liberan en condiciones tales como HCl en dioxano o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o usando trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; y grupos carboxi son preferentemente protegidos como éster (especialmente éster metílico o etílico) y se liberan en condiciones básicas, tales como usando LiOH en una mezcla de disolventes THF-agua. Especialmente los grupos amino podrían adicionalmente sustituirse mediante reacción con derivados de cloroformiato en un disolvente, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de una base tal como DIPEA, mediante reacción con ácidos carboxílicos activados con, por ejemplo, TBTU en un disolvente tal como AcCN en presencia de una base, tal como 4-etilmorfolina, mediante reacción con derivados de cloruro de sulfonilo en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de una base, tal como DIPEA, mediante reacción del grupo amino aun protegido con Boc con LAH en un disolvente tal como THF, o de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte experimental.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) podrían prepararse a partir de la amina primaria derivada de aminoácido mediante formación directa de urea como se ha descrito más adelante.



e. formación de urea mediante tratamiento de una solución de THF (opcionalmente en presencia de una base, tal como DIPEA) del derivado de aminometil-Benzimidazol (como se obtuvo anteriormente en b.) con (1) una solución de cloroformiato de 4-nitrofenol en THF o AcCN (de manera opcional en presencia de una base tal como DIPEA) y (2) la amina apropiada  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  (eventualmente protegida siempre que resulte necesario para  $\text{R}^7$  y/o  $\text{R}^8$ ) a una temperatura de alrededor de  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . De manera alternativa, la urea pudo ser obtenida mediante tratamiento de una solución de THF de la amina apropiada  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  con una base tal como DIPEA seguido por CDI a una temperatura de alrededor de  $45\text{ }^\circ\text{C}$  durante un tiempo adecuado seguido por tratamiento con el derivado de aminometil-Benzimidazol (según lo obtenido anteriormente en b.) a una temperatura que oscila entre  $40\text{ }^\circ\text{C}$  y  $70\text{ }^\circ\text{C}$ . De manera alternativa, la urea pudo ser obtenida mediante tratamiento de una solución de THF del isocianato apropiado  $\text{R}^8\text{NCO}$  con una base, tal como DIPEA en un disolvente, tal como THF, seguido por tratamiento con el derivado aminometil-Benzimidazol (según lo obtenido anteriormente en b.). En caso de que grupos funcionales reactivos adicionales estén presentes en aminas  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  o en isocianatos  $\text{R}^8\text{NCO}$ , tales grupos funcionales podrían protegerse durante la formación de la urea. Podría realizarse la desprotección y derivación adicional como se ha descrito anteriormente.

## B. Síntesis de intermedios

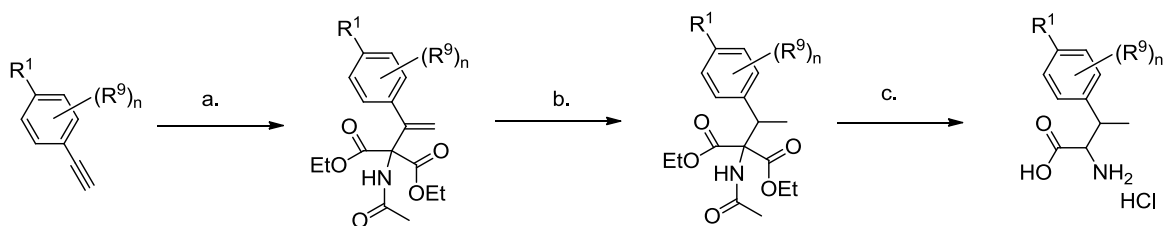


Estructura 1

Los compuestos de estructura 1 están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Los compuestos de estructura 1, podrían obtenerse a partir del correspondiente aminoácido mediante protección con un grupo protector (PG, por sus siglas en inglés) adecuado, tal como Boc mediante tratamiento, por ejemplo, de una solución del aminoácido en agua con una base tal como carbonato de potasio seguido por la adición de una solución de THF de di-*tert*-butildicarbonato.

Los aminoácidos, en los que  $\text{R}^2$  es metilo y  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^6$  representan hidrógeno, podrían obtenerse de manera análoga a J. Org. Chem., 2007, 72, 6606-6609, siguiendo la secuencia descrita a continuación:

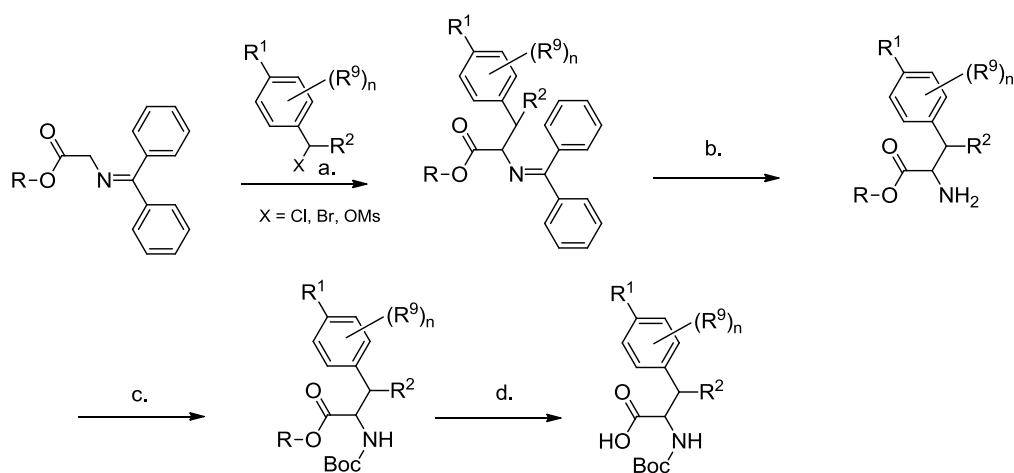


a. Reacción de un derivado acetileno con acetamidomalonato de dietilo y trifluorometansulfonato de indio (III) a una temperatura de alrededor de 120 °C en presencia de 4-metilmorfolina.

b. Reducción de enlace doble con, por ejemplo hidrógeno en presencia de Pd/C .

5 c. Tratamiento de una solución de dioxano refluente del producto resultante con un ácido tal como HCl 6 N.

De manera alternativa, los compuestos de estructura 1, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> representan hidrógeno, podrían obtenerse siguiendo la secuencia descrita a continuación:



10 a. Desprotonación de una solución de 2-((difenilmetil)amino)acetato de etilo en DMF o toluol con una base, tal como NaH o *t*BuOK a una temperatura de alrededor de 0 °C seguido por alquilación con una solución de un electrófilo de estructura 2, en el que X representa, por ejemplo, Cl, Br o OMs en presencia de un aditivo tal como LiI. El electrófilo de estructura 2 está disponible en el mercado o puede prepararse a partir del correspondiente alcohol por bromación o cloración usando bromuro de tionilo o cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como piridina, o, usando una combinación de trifenilfosfina-tetrabromometano en un disolvente tal como THF a una temperatura de alrededor de ta. El alcohol correspondiente podría prepararse a partir del ácido (R<sup>2</sup> representa hidrógeno), éster (R<sup>2</sup> representa hidrógeno), o metil-cetona (R<sup>2</sup> representa metilo) por reducción con un agente reductor tal como, por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub> en THF o borohidruro sódico en MeOH a una temperatura que oscila entre 0 °C y ta. De manera alternativa, el alcohol correspondiente podría prepararse a partir del aldehído (R<sup>2</sup> representa hidrógeno) mediante reducción con un agente reductor tal como, por ejemplo, NaBH<sub>4</sub> en MeOH a una temperatura que oscila entre -15 °C y ta.

15 Los compuestos de estructura 2, en la que R<sup>1</sup> representa fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), podrían prepararse en analogía a los documentos US2007/037789, WO2010083246 o en analogía a los procedimientos descritos en la parte experimental.

25 De manera alternativa, el electrófilo de estructura 2 podría prepararse mediante bromación del correspondiente derivado de tóililo de estructura 3 con *N*-bromosuccinimida en un disolvente tal como AcCN en presencia de peróxido de benzoilo a una temperatura de alrededor de 80 °C.

b. Desprotección del producto obtenido en el paso a. en una solución de THF/agua/AcOH a una temperatura de aproximadamente ta.

30 c. Protección del producto obtenido en el paso b. con, por ejemplo, un grupo protector Boc usando una solución de THF de di-*tert*-butildicarbonato en presencia de una base tal como carbonato de potasio.

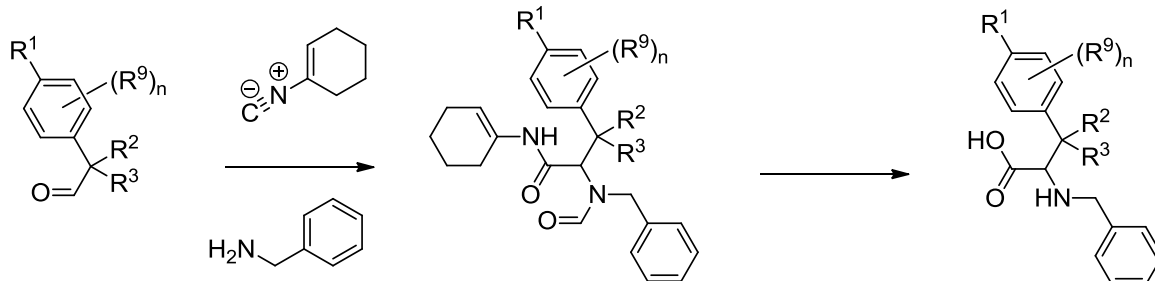
d. Saponificación de una solución de THF del producto obtenido en el paso c. con, por ejemplo, una solución ac. de NaOH a una temperatura de alrededor de ta.



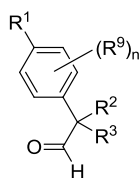
Estructura 2

Estructura 3

De manera alternativa, los compuestos de estructura 1, podrían obtenerse siguiendo la secuencia descrita a continuación.

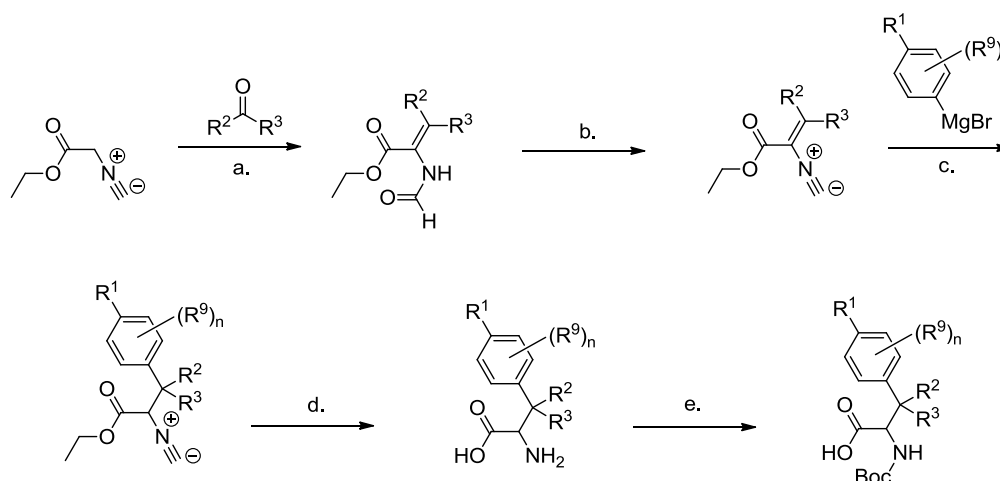


- 5 a. Reacción de multicomponentes Ugi a partir de una solución de bencilamina, 1-isocianociclohex-1-eno, ácido fórmico y un aldehído de estructura 4 en MeOH. El aldehído de estructura 4 podría obtenerse por oxidación con un agente oxidante tal como MnO<sub>2</sub> del alcohol correspondiente el cual podría obtenerse por reducción del ácido correspondiente usando un agente reductor tal como, por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub> en THF de manera opcional en presencia de LiI o, tal como borohidruro de sodio en MeOH a una temperatura que oscila entre 0 °C y ta.
- 10 b. Reacción del producto obtenido en el paso a. en medio ácido tal como HCl 6 N a una temperatura que oscila entre ta y disolvente refluente.



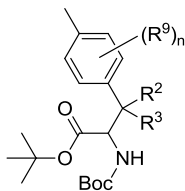
Estructura 4

- 15 De manera alternativa, los compuestos de estructura 1, en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, podrían obtenerse siguiendo la secuencia descrita a continuación:



- 20 a. Desprotonación de 2-isocianoacetato de etilo usando una base tal como *tert*-butóxido de potasio en un disolvente tal como THF a una temperatura de alrededor de 0 °C seguido por la adición de la cetona R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>C=O de acuerdo con Schöllkopf y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174-1182.
- 20 b. Tratamiento de una solución de cloroformo del producto obtenido en el paso a. con trifenilfosfina en presencia de tetracloruro de carbono y una base tal como trietilamina a una temperatura de alrededor de 60 °C de acuerdo con Schöllkopf y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174-1182.
- 25 c. Tratamiento de una solución de éter dietílico del producto obtenido en el paso b. a 0 °C con una solución de éter dietílico del bromuro de fenilmagnesio apropiadamente sustituido.
- 25 e. Tratamiento del producto obtenido en el paso c. con una solución ácida ac. tal como HCl ac. 6 N seguido por protección con, por ejemplo, un grupo protector Boc usando una solución de THF de di-*tert*-butildicarbonato en presencia de una base, tal como carbonato de potasio.

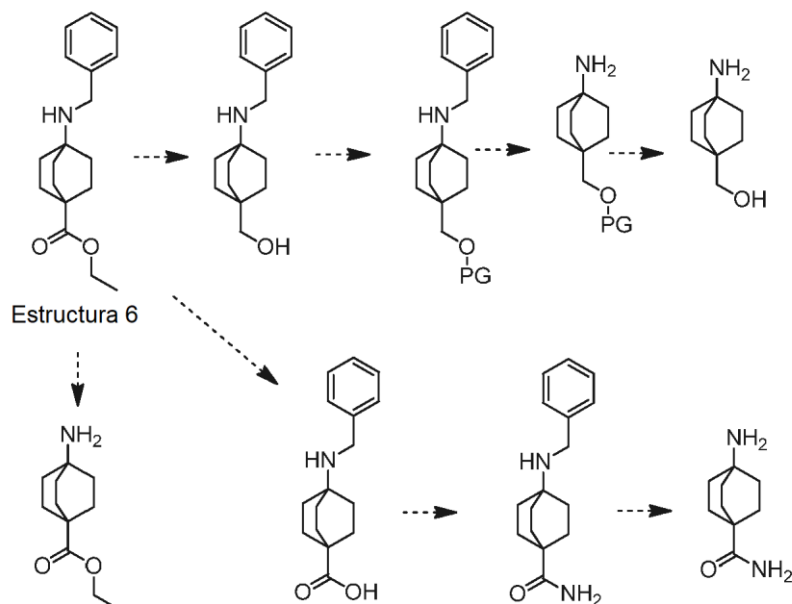
De manera alternativa, los compuestos de estructura 1, en la que  $R^1$  es  $-CH_2F$ , podrían obtenerse a partir del compuesto correspondiente de estructura 5 mediante bromación, usando por ejemplo NBS, seguido por el desplazamiento del bromo por un flúor usando por ejemplo AgF seguido por manipulaciones de grupos protectores estándares.



Estructura 5

Preparación de aminas:

Las aminas están disponibles en el mercado o podrían ser obtenidas en analogía a los procedimientos descritos en la parte experimental que aparece a continuación o de acuerdo con procedimientos de la bibliografía técnica bien conocidos. Por ejemplo, una amina bicíclica de estructura 6 puede ser preparada de acuerdo con US2011/137070 y puede ser adicionalmente transformada a los derivados como aquellos, por ejemplo, los que se muestran en el esquema más adelante mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.



### Parte experimental

15 Abreviaturas (como se utilizan en el presente documento y en la descripción anterior)

AcCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
20 DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DIBAL	hidruro de di- <i>iso</i> -butilaluminio
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
25 DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
EDC	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etil-carbodiimida
ELSD	detección de dispersión luminosa evaporativa
equiv.	equivalente(s)
30 Et <sub>3</sub> N	triethylamina
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico

FC	cromatografía en columna flash sobre gel de sílice
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
hept	heptano
5 HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
CL-EM	cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
MeOH	metanol
ml	mililitro
10 min	minuto(s)
MPLC	cromatografía de líquidos de presión media
EM	espectrometría de masas
Ms	metansulfonilo
RMN	resonancia magnética nuclear
15 org.	orgánico
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	grupo protector
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
Sal de Rochellet	tartrato de sodio potasio
20 fr	factor de retención
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SCX	intercambiador de cationes fuertes
sol.	solución
25 TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -butil-dimetil-sililo
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo, butilo terciario
TFA	ácido trifluoroacético
30 THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
<i>t</i> <sub>R</sub>	tiempo de retención
UV	ultravioleta
Vis	visible

### 35 I Química

*General.* Todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones se producen a *ta*

Como material de SCX se utilizó SiliaBond® SCX de Silicycle.

40 La cromatografía de capa final (TLC) analítica se llevó a cabo con placas de 0,2 mm: Merck, Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>. La cromatografía de capa fina (TLC) preparativa se llevó a cabo con placas de 0,2 o 0,5 mm: Merck, Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>. La detección se llevó a cabo con UV o con una solución de KMnO<sub>4</sub> (3 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 g), NaOH al 5 % (3 ml) y H<sub>2</sub>O (300 ml) con posterior calentamiento.

45 La cromatografía en columna flash (FC) y la filtración se llevaron a cabo usando *gel de sílice 60 Merck* (0,063-0,200 mm) o gel de sílice *Macherey-Nagel* (0,063-0,200 mm); elución con EA, hept, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeOH o las mezclas de los mismos.

La MPLC se llevó a cabo usando columnas isolute® SPE Flash SI II de International Sorbent Technology, o, columnas RediSep Rf de Teledyne Isco. Elución con EA, hept, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH o las mezclas de los mismos.

50 Condiciones de CL-EM 06, condiciones CL-EM 07 y condiciones CL-EM 10 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3200RS, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Dionex DAD-3000RS, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Zorbax SB-Aq 3,5 μM, 4,6x50 mm ID de Agilent Technologies, con termostato (40 °C) en el compartimiento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O+TFA al 0,04 %; B: CH<sub>3</sub>CN. Procedimiento: Gradiente: B al 5 % → B al 95 % durante 1.00 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, *t*<sub>R</sub> se expresa en min.

55 Condiciones de CL-EM 008 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3000, EM: Thermo MSQ, DAD: Dionex Ultimate 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: Ascentis Express C18 2,7 μM, 2,1x30 mm, con termostato (50 °C) en el compartimiento de columna Dionex TCC-3000. Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>OH al 0,05 % + AcCN al 2 %; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: B al 5 % → B al 95 % durante 2.00 min. Flujo: 1.8 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, *t*<sub>R</sub> se expresa en min.

Condiciones de CL-EM 008b (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Dionex HPG-3000, EM: Thermo MSQ,

DAD: Dionex Ultimate 3000, ELSD: PolymerLab ELS 2100. Columna: Accucore C18 2,6  $\mu\text{m}$ , 2,1x50 mm, con termostato (40 °C) en el compartimiento de columna Dionex TCC-3000. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,05 % + AcCN al 2 %; B: AcCN. Procedimiento: Gradiente: B al 5 %  $\rightarrow$  B al 95 % durante 2,00 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM,  $t_R$  se expresa en min.

- 5 Condiciones de CL-EM 09 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Agilent G1312A, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Agilent G1315A, ELSD: Sedere Sedex 85. Columna: Waters XBridge C18 5  $\mu\text{m}$ , 4,6x50 mm, Eluyentes: A: agua/ $\text{NH}_3$  [ $\text{c}(\text{NH}_3)= 13 \text{ mmol/L}$ ]; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Eluyente Formación: Buffer,  $\text{c}(\text{NH}_4\text{HCOO}) = 10 \text{ mmol/L}$ . Procedimiento: Gradiente: B al 5 %  $\rightarrow$  B al 95 % durante 0,75 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM,  $t_R$  se expresa en min.
- 10 Condiciones de CL-EM 12 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Agilent \_G4220A\_, EM: Thermo MSQ Plus, DAD: Agilent \_G4212A\_, ELSD: Sedere Sedex 90. Columna: Zorbax SB-AQ 3,5  $\mu\text{m}$ , 4,6x50 mm ID de Agilent Technologies, con termostato en el compartimiento Dionex TCC-3200. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}$  al 0,04 %; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Eluyente Formación:  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  7:3 a 0,250 ml/min. Procedimiento: Gradiente: B al 5 %  $\rightarrow$  B al 95 % durante 1,07 min. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM,  $t_R$  se expresa en min.
- 15 Condiciones de CL-EM FA (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Aguas Acquity Binary Solvent Manager, EM: Aguas SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x50 mm ID de Waters, con termostato en la Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{FA}$  al 0,05 %; B: AcCN+FA al 0,045 %. Procedimiento: Gradiente: B al 2 %  $\rightarrow$  B al 98 % durante 2,00 min. Flujo: 1,0 ml/min. Detección: UV/VIS y/o ELSD, y EM,  $t_R$  se expresa en min.
- 20 Condiciones de CL-EM FA2 (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Aguas Acquity Binary Solvent Manager, EM: Aguas SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC CSH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x50 mm ID de Waters, con termostato en the Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{FA}$  al 0,05 %; B: AcCN+FA al 0,045 %. Procedimiento: Gradiente: B al 2 %  $\rightarrow$  B al 98 % durante 2,00 min. Flujo: 1,0 ml/min. Detección: UV/VIS y/o ELSD, y EM,  $t_R$  se expresa en min.
- 25 Condiciones de CL-EM TFA (si no se indica otra cosa): Analítica. Bomba: Aguas Acquity Binary Solvent Manager, EM: Aguas SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x50 mm ID de Waters, con termostato en the Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}$  al 0,05 %; B: AcCN+TFA al 0,045 %. Procedimiento: Gradiente: B al 2 %  $\rightarrow$  B al 98 % durante 2.00 min. Flujo: 1.0 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM,  $t_R$  se expresa en min.
- 30 HPLC preparativa 01: X-Bridge C18 10 $\mu\text{m}$ , 30x75 mm ID de Waters. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,5 %; B: AcCN; Gradiente: B al 20 %  $\rightarrow$  B al 95 % durante 4 min. Flujo: 75 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD o:
- HPLC preparativa 02: X-Bridge C18 10 $\mu\text{m}$ , 30x75 mm ID de Waters. Eluyentes: A:  $\text{H}_2\text{O}+\text{HCOOH}$  al 0,1 %; B: AcCN+HCOOH al 0,1 %. Flujo: 40 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD.

- 35 RMN: *Bruker Avance 400* (400 MHz); *Varian Mercury 300* (300 MHz); los desplazamientos químicos se presentan en ppm con relación al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = quintuplete, hex = hexuplete hept = heptuplete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se expresan en Hz.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero en ningún caso limitan el alcance de la misma.

#### Procedimientos generales

#### 40 **Procedimiento general A: Formación de la urea:**

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una suspensión 0,1 M del derivado de 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona adecuadamente sustituida (1,0 equiv.) en AcCN o THF se trató a ta con DIPEA (1.25 a 4.0 equiv.) seguido por la amina (1,0 a 1,50 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta la compleción. Se añadieron agua y EA a la mezcla de reacción enfriada. La capa org. se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

#### **Procedimiento general B: Formación de la urea:**

- En un frasco equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una solución 0,24 M de la amina (1,2 equiv.) en THF se trató a ta con DIPEA (1,2 equiv.) seguido por una solución 0,22 M de clorofornato de 4-nitrofenol en THF (1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla resultante se trató a ta con una solución 0,2 M del derivado de aminoácido (1,0 equiv.) en THF y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se vertió en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute<sup>®</sup> HM-N de Separtis, 8 g por cada mmol del derivado de aminoácido) pre-acondicionado con agua (0,75 ml por cada g de Isolute<sup>®</sup>). El producto se eluyó 5  $\times$

con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml por cada mmol del derivado de aminoácido) y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por captura y liberación: los compuestos se disolvieron en MeOH (0,5 ml) y se vertieron en cartuchos que contenían POH1d (intercambiador catiónico sobre sílice funcionalizada de PhosphonicS, 500 mg, 1 mmol/g) pre-acondicionado con MeOH. El intercambiador catiónico sobre sílice se lavó 4 × con 1 ml de MeOH, y el compuesto fue liberado con 4 × 1 ml de  $\text{NH}_3$  1 M en MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

#### Procedimiento general C: Formación de la urea:

En un frasco equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una solución 0,22 M de cloroformiato de 4-nitrofenol (1,1 equiv.) en AcCN se trató a ta con una solución 0,24 M de la amina (1,2 equiv.) en AcCN y la mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla resultante se trató a ta con una solución 0,1 M del derivado de aminoácido (1,0 equiv.) en THF que contenía (3,2 equiv.) de DIPEA. La mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se vertió en una jeringa que contenía tierra de diatomeas (Isolute<sup>®</sup> HM-N de Separtis, 8 g por cada mmol del derivado de aminoácido) pre-acondicionado con agua (0,75 ml por cada g de Isolute<sup>®</sup>). El producto se eluyó 5 × con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml por cada mmol del derivado de aminoácido) y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por captura y liberación {los compuestos se disolvieron en MeOH (0,5 ml) y se vertieron en cartuchos que contienen POH1d (intercambiador catiónico sobre sílice funcionalizada de PhosphonicS, 500 mg, 1 mmol/g) pre-acondicionados con MeOH}. El intercambiador catiónico sobre sílice se lavó 4 × con 1 ml de MeOH, y el compuesto fue liberado con 4 × 1 ml de  $\text{NH}_3$  1 M en MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

#### Procedimiento general D: Formación de la urea:

En un frasco equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una solución 0,1 M de la amina (1,0 equiv.) en THF se trató a ta con DIPEA (1,2 hasta 2,4 equiv.) seguido por CDI (1,05 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 45 °C hasta la compleción. La mezcla resultante se trató a una temperatura que oscila entre 40 °C y 70 °C con el derivado de aminoácido (1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. Se añadió agua, la fase org. se lavó con salmuera y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

#### Procedimiento general E: síntesis de aminoácido racémico:

**Etapa 1:** En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una suspensión en agitación 0,3 M de NaH en DMF (60 % en aceite, 1,2 equiv.) se trató a 0 °C con 2-((difenilmetileno)amino)acetato de etilo (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató gota a gota a 0 °C con una solución 1,25 M del electrófilo (1,0 equiv.) en THF seguido por Lil (0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h después a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se templó con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos org. combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC, combiflash o HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

**Etapa 2:** En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una mezcla en agitación 0,16 M del producto obtenido en la Etapa 1 en THF/agua/AcOH 1:1:1 se agitó a ta hasta la compleción. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla ac. en bruto se lavó dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ , el pH de la fase ac. se ajustó hasta 8-9 con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo varias veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  org. combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado.

**Etapa 3:** En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una mezcla en agitación 0,29 M del producto obtenido en la Etapa 2 en agua se trató a ta con carbonato de potasio (1,05 equiv.) seguido por una sol. 0,29 M de di-*terc*-butildicarbonato (1,0 equiv.) en THF y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La capa ac. se extrajo con EA y los extractos org. combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC, combiflash o HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

**Etapa 4:** En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una mezcla en agitación 0,1 M del producto obtenido en la Etapa 3 en THF se trató a ta con una solución de NaOH ac. 1 N (5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La capa ac. se acidificó cuidadosamente con HCl 1 N y el producto se extrajo con EA. Los extractos org. combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. Cuando resultó necesario, la purificación del residuo por FC, combiflash o HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

#### Procedimiento general F: Formación de la urea:

**Etapa 1: formación del isocianato:** En un frasco equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), una solución 0,11 M de fosgeno (20 % en tolueno, 1,1 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C se trató con una solución 0,13 M de la amina (1,0 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  previamente tratada a ta con  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y después se agitó a ta durante 45 min y después se retiraron los



disolventes a presión reducida para proporcionar el isocianato deseado.

5 **Etapa 2: Formación de la urea:** En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una suspensión 0,4 M del producto obtenido en la Etapa 1 (2 equiv.) en DMF se trató a ta con una solución 0,4 M del derivado de aminoácido (1 equiv.) en DMF seguido por Et<sub>3</sub>N (2 - 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en primer lugar a ta y después a 80 °C hasta la compleción. Se añadieron DMSO y agua y la solución fue sometida a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

#### Procedimiento general G: Formación de la urea:

10 En un frasco equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución 0,5 M de la amina (1,2 equiv.) en DMF se trató a ta con DIPEA (4 equiv.) seguido por una solución 0,5 M de CDI (1,4 equiv.) en DMF y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. La mezcla resultante se trató a 45 °C con una solución 0,3 M del derivado de aminoácido (1,0 equiv.) en DMF y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura que oscila entre ta y 45 °C hasta la compleción. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto deseado.

#### 15 Síntesis de intermedios

##### Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoico:

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoico (1,00 g, 4,78 mmol) y carbonato de potasio (694 mg, 5,02 mmol) en agua (20 ml) se trató a ta con una solución de di-*terc*-butildicarbonato (1,043 g, 4,78 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 7 días. La mezcla de reacción se lavó con EA y la fase ac. se acidificó con ácido cítrico al 10 % y se extrajo repetidamente con EA. Los extractos org. combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como espuma de color blanco. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 310,44.

##### 25 **(2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo:**

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoico (851 mg, 2,75 mmol) en AcCN (27 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (1,44 ml, 11,0 mmol), TBTU (883 mg, 2,75 mmol) y *o*-fenilendiamina (304 mg, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (27 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 60 °C. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa org. se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (2:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (1:1 hept-EA) = 0,48. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup> = 382,10.

##### 35 **2-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-amina:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (283 mg, 0,74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) se trató a 0 °C con HCl (1,85 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 7,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa pálido el cual se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y NaOH 1 N (10 ml). La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 282,13.

##### **3-(4-Metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (157 mg, 0,56 mmol) en THF (5 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonyldiimidazol (95 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,56 mmol) y AcCN (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 días. Se añadió agua. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (3:7 hept-EA) dio el compuesto del título como espuma de color blanco: TLC: fr (3:7 hept-EA) = 0,40. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup> = 308,18.

##### **(1-(4-Metoxifenil)ciclopropil)metanol:**

55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (2,00 g, 10,04 mmol) en THF (50 ml) se trató con LiAlH<sub>4</sub> (5,2 ml de solución 2,4 M en THF, 12,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante

4 h. Después se añadió cuidadosamente agua (10 ml) seguido por HCl ac. 1 N (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se extrajo con EA. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se retiraron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (2:1 hept-EA) = 0,35. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,70 min.

5 **1-(4-Metoxifenil)ciclopropancarbaldehído:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(4-metoxifenil)ciclopropil)metanol (1,68 g, 9,43 mmol) en AcCN (80 ml) se trató a ta con MnO<sub>2</sub> (6,37 g, 66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche antes de ser filtrada a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (4:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro: TLC: fr (4:1 hept-EA) = 0,35. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,77 min.

15 **2-(N-Bencilformamido)-N-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)acetamida:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(4-metoxifenil)ciclopropancarbaldehído (580 mg, 3,29 mmol) en MeOH (3,2 ml) se trató a ta con bencilamina (0,46 ml, 4,11 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Después, se añadieron 1-ciclohexenilsocianuro (353 mg, 3,29 mmol) y ácido fórmico (189 mg, 4,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trituró con 10:1 hept-EA y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,95 min; [M+H]<sup>+</sup> = 419,28.

20 **Ácido 2-(bencilamino)-2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)acético:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(N-bencilformamido)-N-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)acetamida (1,06 g, 2,54 mmol) en HCl 6 N (6 ml) se agitó a reflujo durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 312,45.

30 **1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-N-bencil-1-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)metanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-(bencilamino)-2-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)acético (214 mg, 0,69 mmol) en una mezcla de DMF (7 ml) y AcCN (2 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,36 ml, 2,75 mmol), TBTU (221 mg, 0,69 mmol) y o-fenilendiamina (74 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 90 °C. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa org. se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (1:1 hept-EA) dio el compuesto del título como una espuma de color naranja claro: TLC: fr (1:1 hept-EA) = 0,32. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 384,38.

35 **(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)metanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-bencil-1-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (54 mg, 0,14 mmol) en THF (1,4 ml) se trató a ta con Pd/C al 10 % (14 mg). La atmósfera de N<sub>2</sub> se reemplazó por una atmósfera de H<sub>2</sub> (balón de H<sub>2</sub>) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h antes de filtrarse a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 294,06.

45 **3-(1-(4-Metoxifenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (42 mg, 0,14 mmol) en THF (1,4 ml) se trató a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,17 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (25 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 320,04.

50 **2-Formamido-3-metilbut-2-enoato de etilo (Schöllkopf y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174-1182):**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), *terc*-butóxido de potasio (8,977 mg, 80,0 mmol) en THF (120 ml) se trató gota a gota a 0 °C con una solución de 2-isocianoacetato de etilo (9,049 g, 80,0 mmol) en THF (40,0 ml). La mezcla de reacción después se

agitó durante 5 min a 0 °C antes de añadirse gota a gota a una solución de acetona (5,9 ml, 80,0 ml) en THF (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después, la reacción se dejó calentar hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 ml) y se añadió ácido acético (4,8 g). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,51 min; [M+H]<sup>+</sup> = 172,14.

**2-Isociano-3-metilbut-2-enoato de etilo (Schöllkopf y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174-1182):**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-formamido-3-metilbut-2-enoato de etilo (10,600 g, 61,9 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (61,9 ml) se trató a 0 °C con trifetilfosfina (19,489 g, 74,3 mmol), CCl<sub>4</sub> (6,0 ml, 61,9 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8,6 ml, 61,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió éter de petróleo (186 ml) en agitación, después la mezcla se dejó en reposo durante 30 min a 0 °C y se filtró. El material sólido se trituró con éter de petróleo y se filtró (3 repeticiones). Las fases orgánicas combinadas fueron reducidas hasta un volumen de 100 ml, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por filtración sobre Alox neutro usando éter de petróleo como eluyente proporcionando, después de la remoción del disolvente a presión reducida, el compuesto del título como aceite de color verde. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min.

**2-Isociano-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (Schöllkopf y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174-1182):**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-isociano-3-metilbut-2-enoato de etilo (1,200 g, 7,73 mmol) a 0 °C en Et<sub>2</sub>O (10 ml) se trató a 0 °C durante 30 min con bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (7,0 ml de una solución 2,22 M en Et<sub>2</sub>O, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Después se añadieron ácido acético (0,88 ml, 15,5 mmol) y agua (10 ml). La capa org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (9:1 → 4:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (4:1 hept-EA) = 0,36. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,91 min.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoico (Schöllkopf y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174-1182):**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una mezcla de 2-isociano-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (767 mg, 2,94 mmol) en HCl ac. 6 N (3 ml) se agitó a reflujo durante 4 h. Después se añadió amoníaco ac. a la mezcla de reacción enfriada hasta alcanzar un pH de 5. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,49 min; [M+H]<sup>+</sup> = 224,34. Una solución de este residuo y carbonato de potasio (426 mg, 3,08 mmol) en agua (10 ml) se trató a ta con una solución de di-*terc*-butildicarbonato (640 mg, 2,93 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico ac. al 10 % y se extrajo repetidamente con EA. Los extractos org. combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 324,43.

**(1-((2-Aminofenil)amino)-3-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoico (709 mg, 2,19 mmol) en DMF (22 ml) se trató a ta con DIPEA (1,13 ml, 6,58 mmol), HATU (834 mg, 2,19 mmol) y *o*-fenilendiamina (242 mg, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por MPLC (1:0 → 6:4 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-EA) = 0,43. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup> = 414,10.

**(1-(1-*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-((2-aminofenil)amino)-3-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (295 mg, 0,71 mmol) en ácido acético glacial (7 ml) se agitó durante 30 min a 60 °C seguido por 30 min a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa org. se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 396,40.

**Diclorhidrato de 1-(1-*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-amina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera

inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo (254 mg, 0,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) se trató a 0 °C con HCl (1,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 6,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 296,40.

5 **(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (4,000 mg, 13,5 mmol) en AcCN (125 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (3,53 ml, 27,10 mmol), TBTU (4,349 g, 13,5 mmol) y *o*-fenilendiamina (1,495 g, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (125 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por MPLC (1:0 → 2:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (6:4 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 368,13.

**(*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (676 mg, 1,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml) a 0 °C se trató con HCl (4,1 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 16,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y NaOH ac. 1 N (10 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,55 min; [M+H]<sup>+</sup> = 268,21.

25 **(*R*)-3-(4-Metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (1,676 g, 6,27 mmol) en THF (60 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (1,067 g, 6,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por MPLC (1:0 → 3:7 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (4:6 hept-EA) = 0,29. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 294,17.

**(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-3-(4-bromofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (20,00 g, 58,1 mmol) en AcCN (400 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (15,1 ml, 116,2 mmol), TBTU (18,657 g, 58,1 mmol) y *o*-fenilendiamina (6,284 g, 58,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (400 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (300 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (400 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por trituración en EA o MPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,50. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup> = 417,88.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etanamina:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (5,00 g, 12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) a 0 °C se trató con HCl (30,0 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como una espuma de color naranja: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 315,97.

50 **1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiclohexil)urea:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de *trans*-4-aminociclohexanol (29,6 mg, 0,26 mmol) en THF (2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (43,8 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante toda la noche. Se añadió diclorhidrato (*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etanamina (100 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta la compleción. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (93:7 → 90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) dio el

compuesto del título como un sólido de color blanco contaminado con algo de material de partida: TLC: fr (93:7 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) = 0,33. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 457,46.

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(trans-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil) urea:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (73 mg, 0,16 mmol) en THF (1,6 ml) se trató a ta con imidazol (21,7 mg, 0,32 mmol) seguido por TBDMSCI (48,1 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. Se añadió agua y la capa org. se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (1:1 Hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:2 Hept-EA) = 0,49. 10 Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,99 min; [M+H]<sup>+</sup> = 572,99.

**(R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etanamina:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etanamina (14,95 g, 38,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (380 ml) se trató a ta con NaOH (380 ml de una sol. ac. de 1.0 M, 120 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 316,11.

**(R)-3-(4-Bromobencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etanamina (9,30 g, 29,4 mmol) en THF (200 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (5,00 g, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por MPLC (1:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 hept-EA) = 0,41. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup> = 342,91.

**(1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (R)-terc-butilo:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (429 mg, 1,45 mmol) en AcCN (14,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,38 ml, 2,91 mmol), TBTU (466 mg, 1,45 mmol) y 4-cloro-*o*-fenilendiamina (214 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (14,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (6:4 hept-EA) dio el compuesto del título como sólido de color naranja: TLC: fr (6:4 hept-EA) = 0,32. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 401,76. 30 35

**Diclorhidrato de (R)-1-(5-Cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (R)-terc-butilo (479 mg, 1,19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) a 0 °C se trató con HCl (3,0 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como una espuma de color morado: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 301,99.

**(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-etoxifenil)etil)carbamato de (R)-terc-butilo:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-etoxifenil)propanoico (500 mg, 1,62 mmol) en AcCN (16 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,42 ml, 3,23 mmol), TBTU (519 mg, 1,62 mmol) y *o*-fenilendiamina (178 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La 50 mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (2:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (2:1 hept-EA) = 0,25. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup> = 382,12.

**Diclorhidrato de (R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-etoxifenil)etanamina:**

55

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-etoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (448 mg, 1,17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,9 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color blanquecino: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 282,17.

**3-(4-Etoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-etoxifenil)etanamina (50 mg, 0,14 mmol) en THF (1,3 ml) se trató a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,17 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (24 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 40 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 308,40.

**(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-cianofenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cianofenil)propanoico (500 mg, 1,72 mmol) en AcCN (17 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,45 ml, 3,44 mmol), TBTU (553 mg, 1,72 mmol) y *o*-fenilendiamina (190 mg, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido por durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (4:6 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (4:6 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup> = 363,10.

**Diclorhidrato de (*R*)-4-(2-Amino-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)benzonitrilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-cianofenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (515 mg, 1,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml) a 0 °C se trató con HCl (3,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 14,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa pálido: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,55 min; [M+H]<sup>+</sup> = 262,91.

**4-((1-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-3-il)metil)benzonitrilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-4-(2-amino-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)benzonitrilo (50 mg, 0,15 mmol) en THF (1,4 ml) se trató a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,18 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (25 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 40 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 289,30.

**(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(*terc*-butil)fenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(*terc*-butil)fenil)propanoico (500 mg, 1,56 mmol) en AcCN (15 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,41 ml, 3,11 mmol), TBTU (499 mg, 1,56 mmol) y *o*-fenilendiamina (172 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (2:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (2:1 hept-EA) = 0,31. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 394,14.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(*terc*-butil)fenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(*terc*-butil)fenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (392 mg, 1,00 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 9,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup> = 294,12.

**3-(4-(*terc*-butil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(*terc*-butil)fenil)etanamina (50 mg, 0,14 mmol) en THF (1,3 ml) se trató a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,16 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (23 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 40 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,89 min; [M+H]<sup>+</sup> = 320,46.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (4,59 g, 12,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 ml) a 0 °C se trató con HCl (31,2 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,56 min; [M+H]<sup>+</sup> = 268,12.

**3-(4-Metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (1,00 g, 2,94 mmol) en THF (29 ml) se trató a ta con DIPEA (0,60 ml, 3,53 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (500 mg, 3,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante toda la noche. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:0 → 3:7 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:2 hept-EA) = 0,29. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 294,38.

**(*trans*-4-hidroxiclohexil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de *trans*-4-aminociclohexanol (3,80 g, 33 mmol) en dioxano (60 ml) y NaOH ac. 1 M (26 ml) a ta se trató con di-*terc*-butildicarbonato (7,20 g, 33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La capa org. se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) = 0,50.

**(*trans*-4-metoxiclohexil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*trans*-4-hidroxiclohexil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 ml) a ta se trató con tamicos moleculares en polvo de 3Å, 1,8-bis(dimetilamino)naftalina (498 mg, 2,32 mmol) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (289 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró, la fase org. se lavó con HCl ac. 1 N, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se retiraron los disolventes a presión reducida. La purificación del residuo por FC (7:3 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color blanquecino: TLC: fr (7:3 hept-EA) = 0,22

**Clorhidrato de *trans*-4-metoxiciclohexamina:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*trans*-4-metoxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (153 mg, 0,67 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,67 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 6,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h seguido por 4 h a ta. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa.

**(2-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-3-(4-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico disponible en el mercado (502 mg, 1,46 mmol) en AcCN (14,5 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,38 ml, 2,9 mmol), TBTU (468 mg, 1,46 mmol) y 4-clorobencen-1,2-diamina (214 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (14,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (7:3 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (7:3 hept-acetona) = 0,34. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 1,18 min; [M+H]<sup>+</sup> = 450,21.

**Diclorhidrato de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (280 mg, 0,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,67 min; [M+H]<sup>+</sup> = 352,23.

**3-(4-Bromobencil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(4-bromobencil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (100 mg, 0,24 mmol) en THF (2,2 ml) se trató a ta con DIPEA (0,05 ml, 0,28 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (40 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 40 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (2:8 hept-EA) dio los compuestos del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (2:8 hept-EA) = 0,33. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,87 min; [M+H]<sup>+</sup> = 378,14.

**(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (500 mg, 1,69 mmol) en AcCN (16,9 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,44 ml, 3,4 mmol), TBTU (544 mg, 1,69 mmol) y 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina (298 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido por durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (16,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (7:3 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido: TLC: fr (7:3 hept-acetona) = 0,31. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup> = 436,49.

**Diclorhidrato de (*R*)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (300 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,7 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,7 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 336,40.



**3-(4-Metoxibencil)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (100 mg, 0,25 mmol) en THF (2,3 ml) se trató a ta con DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (42 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 40 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (2:7 hept-EA) dio los compuestos del título como un sólido de color beis: TLC: fr (2:7 hept-EA) = 0,35. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+H]<sup>+</sup> = 362,00.

**10 (2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-terc-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (500 mg, 1,69 mmol) en AcCN (16,9 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,44 ml, 3,4 mmol), TBTU (544 mg, 1,69 mmol) y 4-metilbencen-1,2-diamina (213 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (16,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,47. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup> = 383,39.

**Diclorhidrato de (R)-2-(4-Metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-terc-butilo (430 mg, 1,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,7 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 11,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 282,42.

**(R)-2-(4-Metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (400 mg, 1,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se trató a ta con NaOH (10 ml de una sol. ac. 1.0 M, 10 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color naranja: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 282,07.

**(R)-3-(4-Metoxibencil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-metoxibencil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-2-(4-metoxifenil)-1-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (100 mg, 0,36 mmol) en THF (2,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (61 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 308,46.

**(1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (R)-terc-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (500 mg, 1,69 mmol) en AcCN (16,9 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,88 ml, 6,8 mmol), TBTU (544 mg, 1,69 mmol) y 4-metoxibencen-1,2-diamina (234 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (16,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,48. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup> = 398,41.

**Diclorhidrato de (R)-1-(5-Metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (424 mg, 1,07 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,4 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 298,43.

**(*R*)-1-(5-Metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(5-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (360 mg, 0,97 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se trató a ta con NaOH (30 ml de una sol. ac. 1,0 M, 30 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color naranja: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 298,07.

**(*R*)-7-Metoxi-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-6-metoxi-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(6-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (100 mg, 0,34 mmol) en THF (2,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (57 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color naranja: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup> = 324,04.

**(1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (500 mg, 1,69 mmol) en AcCN (16,9 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,44 ml, 3,4 mmol), TBTU (544 mg, 1,69 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (220 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (16,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (30 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,46. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 386,18.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (455 mg, 1,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,9 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rojo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 286,39.

**(*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (430 mg, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se trató a ta con NaOH (10 ml de una sol. ac. 1,0 M, 10 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color naranja: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 286,05.

**(*R*)-7-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-6-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (100 mg, 0,35 mmol) en THF (2,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (60 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color naranja: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 312,38.

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propanoico disponible en el mercado (1000 mg, 3,34 mmol) en AcCN (32,8 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,87 ml, 6,67 mmol), TBTU (1071 mg, 3,34 mmol) y bencen-1,2-diamina (368 mg, 3,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (32,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,48. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 372,32.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1080 mg, 2,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29 ml) a 0 °C se trató con HCl (7,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 29,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un aceite rojo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 272,15.

**(*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etanamina: (1001 mg, 2,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28,5 ml) se trató a ta con NaOH (28,5 ml de una sol. ac. 1,0 M, 28,5 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 272,15.

**(*R*)-3-(4-Clorobencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etanamina (730 mg, 2,69 mmol) en THF (18,4 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (457 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,41. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 298,13.

**(1-(4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (1053 mg, 3,39 mmol) en AcCN (33,3 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,88 ml, 6,8 mmol), TBTU (1087 mg, 3,39 mmol) y 3-fluorobencen-1,2-diamina (427 mg, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (33,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,54. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 385,89.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1020 mg, 2,65 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (6,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color naranja: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 286,10.

**(*R*)-1-(4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (1053 mg, 2,94 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se trató a ta con NaOH (100 ml de una sol. ac. 1,0 M, 100 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> =

0,59 min;  $[M+H]^+$  = 286,18.

**(R)-5-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-8-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (760 mg, 2,66 mmol) en THF (18,2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (454 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio los compuestos del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,44. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,77 min;  $[M+H]^+$  = 312,03.

10 **5-(((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,70 min;  $[M+H]^+$  = 492,27.

15 **3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,73 min;  $[M+H]^+$  = 494,25.

**3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo:**

20 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,74 min;  $[M+H]^+$  = 494,01.

**(2-(4-bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico disponible en el mercado (10,53 g, 29,0 mmol) en AcCN (262 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (7,6 ml, 58,1 mmol), TBTU (9,33 g, 29,0 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (3,66 g, 29,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (262 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 80 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (300 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (300 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cristalización a partir de EA dio el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,78 min;  $[M+H]^+$  = 433,91.

35 **Diclorhidrato de (R)-2-(4-bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (9,80 g, 22,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (226 ml) a 0 °C se trató con HCl (56,4 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 225,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como una espuma de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,64 min;  $[M+H]^+$  = 334,06.

**(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (R)-2-(4-bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (11,00 g, 27,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (265 ml) se trató a ta con NaOH (265 ml de una sol. ac. 1,0 M, 265 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,64 min;  $[M+H]^+$  = 335,89.

**(R)-3-(4-Bromobencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-2-(4-bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (6,40 g, 19,1 mmol) en THF (131 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (3,26 g, 20,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio los compuestos del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,47. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup> = 361,95.

**Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico:**

10 Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,87 min.

**(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (1240 mg, 3,55 mmol) en AcCN (35 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,93 ml, 7,1 mmol), TBTU (1140 mg, 3,55 mmol) y bencen-1,2-diamina (392 mg, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:100 → 35:65 EA-heptano) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (4:6 EA-hept) = 0,35. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 422,17.

**Diclorhidrato de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (877 mg, 2,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C se trató con HCl (5,2 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color rosa: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 322,00.

**(2-(4-metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*tert*-butilo:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (1,00 g, 3,39 mmol) en AcCN (34 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,88 ml, 6,77 mmol), TBTU (1,09 g, 3,39 mmol) y 4-nitrobencen-1,2-diamina (529 mg, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (34 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h seguido por 1 h a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:100 → 40:60 EA-heptano) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (6:4 EA-hept) = 0,48. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+H]<sup>+</sup> = 413,15.

**(R)-2-(4-Metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (676 mg, 1,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (216 ml) a 0 °C se trató con HCl (4,1 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 16,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la mezcla se trató a ta con NaOH (10 ml de una sol. ac. 1,0 M, 10 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 313,04.

**(R)-3-(4-Metoxibencil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (298 mg, 0,95 mmol)

en THF (9,5 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (162 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 6:4 EA-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (6:4 EA-hept) = 0,30. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 339,16.

5 **(1-(6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (1,00 g, 3,39 mmol) en AcCN (33,3 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,88 ml, 6,77 mmol), TBTU (1,09 g, 3,39 mmol) y 3,4-diaminobenzonitrilo (501 mg, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 5,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (33,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash dio el 15 compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (3:7 acetona-hept) = 0,17. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 393,13.

**Diclorhidrato de (*R*)-2-(1-Amino-2-(4-metoxifenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(6-ciano-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,17 g, 2,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29,8 ml) a 0 °C se trató con HCl (7,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 29,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como una espuma de color verde: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 293,23.

**(*R*)-2-(1-Amino-2-(4-metoxifenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-2-(1-amino-2-(4-metoxifenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (1,09 g, 2,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (101 ml) se trató a ta con NaOH (101 ml de una sol. ac. 1,0 M, 101 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 293,21.

**(*R*)-3-(4-Metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-7-carbonitrilo y (*R*)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-6-carbonitrilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-2-(1-amino-2-(4-metoxifenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (800 mg, 2,7 mmol) en THF (18,7 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (466 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio los compuestos del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,33. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 319,26.

**(1*R*\*,2*R*\*)-2-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de litio:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1*R*\*,2*R*\*)-etilo (30 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de 10:1 THF:agua (1,1 ml) se trató a ta LiOH (3,0 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 437,26.

**4-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*S*\*,4*R*\*)-*terc*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *cis*-*terc*-butilo (documento WO2005/090330): Condiciones de CL-EM 10: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup> = 512,33.

**3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*S*\*,4*S*\*)-4-*terc*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo

(documento WO2005/090330): Condiciones de CL-EM 10:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 512,32$ .

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+AcCN]^+ = 355,13$ .

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (1566 mg, 5,00 mmol) en AcCN (49 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (1,30 ml, 10,0 mmol), TBTU (1605 mg, 5,00 mmol) y bencen-1,2-diamina (552 mg, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (49 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 acetona-heptano) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 acetona-hept) = 0,50. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 385,89$ .

**Diclorhidrato de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1220 mg, 3,17 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (31,6 ml) a 0 °C se trató con HCl (7,9 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 31,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título como espuma de color rosa: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 286,19$ .

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de diclorhidrato de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (1131 mg, 3,16 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (107 ml) se trató a ta con NaOH (10 ml de una sol. ac. 1,0 M, 10 mmol). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  y las capas org. combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 286,19$ .

**3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (767 mg, 2,7 mmol) en THF (18,4 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (458 mg, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 hept-acetona) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 hept-acetona) = 0,40. Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 312,00$ .

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (10,00 g, 33,86 mmol) en DMF (300 ml) se trató a ta con DIPEA (8,7 ml, 50,8 mmol), HATU (12,87 g, 33,86 mmol) y *o*-fenilendiamina (3,74 g, 33,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (19:1  $CH_2Cl_2$ -MeOH) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (19:1  $CH_2Cl_2$ -MeOH) = 0,35. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 368,20$ .

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (3,50 g, 9,5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (133 ml) a 0 °C se trató con HCl (66,2 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 264,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h.  $CH_2Cl_2$  (300 ml) seguido por  $NaHCO_3$  ac. sat. (150 ml). La capa ac. se

extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 75 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 286,09.

**(1-(5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico disponible en el mercado (2,00 g, 6,4 mmol) en AcCN (36,7 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (1,68 ml, 12,9 mmol), TBTU (2,07 g, 6,4 mmol) y 4-bromobencen-1,2-diamina (1,20 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (37 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cristalización a partir de EA dio el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 446,03.

**Diclorhidrato de (*R*)-1-(5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,45 g, 3,25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (8,1 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un aceite de color rojo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 347,87.

**(*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-1-(5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (1,40 g, 3,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37,8 ml) se trató a ta con NaOH (37,8 ml de una sol. ac. 1,0 M, 37,8 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 346,01.

**(*R*)-6-Bromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-7-bromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (1150 mg, 3,3 mmol) en THF (22,8 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (566 mg, 3,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cristalización a partir de EA dio los compuestos del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 371,94.

**(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de disponible en el mercado piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (350 mg, 1,75 mmol), 1-fluoro-2-yodoetano (310 mg, 1,75 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,35 mmol) en acetona (20 ml) a ta se trató con carbonato de potasio (1,21 g, 8,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. Se retiraron los disolventes a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo dos veces con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (100:0:0,5 → 98:2:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) dio el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (96:4:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) = 0,63. Condiciones de CL-EM 10: t<sub>R</sub> = 0,49 min; [M+H]<sup>+</sup> = 247,20.

**Diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-3-amina:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (327 mg, 1,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C se trató con HCl (3,9 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

**(1-(2-Fluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera



5 inerte (N<sub>2</sub>), una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo disponible en el mercado (350 mg, 1,75 mmol), 1-fluoro-2-yodoetano (310 mg, 1,75 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,35 mmol) en acetona (20 ml) a ta se trató con carbonato de potasio (1,21 g, 8,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Se retiraron los disolventes a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo dos veces con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (100:0:0,5 → 96:4:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) seguida por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (96:4:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) = 0,43. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,48 min; [M+H]<sup>+</sup> = 247,40.

#### Diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-amina:

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 0,73 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,2 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 8,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un polvo beige. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,415 min; [M+H]<sup>+</sup> = 147,29.

#### 15 (1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo:

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo disponible en el mercado (350 mg, 1,75 mmol), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,16 ml, 1,75 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,35 mmol) en acetona (20 ml) a ta se trató con carbonato de potasio (1,21 g, 8,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 días. Se retiraron los disolventes a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 3 días a 78 °C. El residuo se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo dos veces con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (100:0:0,5 → 98:2:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) seguida por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (99:1:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) = 0,38. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,50 min; [M+H]<sup>+</sup> = 265,36.

#### Clorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina:

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,89 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a 0 °C se trató con HCl (5,7 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 22,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

#### 3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo:

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), a una solución de 3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (J. Med. Chem. 2010, 53, 6730-6746) (288 mg, 1,26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,1 ml) se le añadió gota a gota una solución de DAST (0,345 ml, 2,61 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,1 ml) a -78 °C. Después de la agitación durante 2 h a -60 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10 %, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con FC (Hept/EA, 9.5:0,5 → 7:3) para dar 3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo como un aceite de color amarillo. TLC: fr (Hept/EA, 7:3) = 0,53.

#### 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo:

45 En un matraz de fondo redondo equipado con una barra magnética de agitación y un condensador de reflujo, a una solución de *trans*-3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0,195 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió PPh<sub>3</sub> sobre poliestireno (1,6 mmol/g, 120 mg, 0,193 mmol) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo como un aceite de color amarillo claro. Condiciones de CL-EM 10: t<sub>R</sub> = 0,48 min; [M-CH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> = 190,38.

#### 3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (3*S*\*,4*S*\*)-*terc*-butilo:

50 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup> = 497,84.

#### 3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación, un condensador

de reflujo, y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-azido-4-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (438 mg, 1,15 mmol) en solución de fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio 1 M en THF (7,00 ml, 7,00 mmol) se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FC (Hept/EA, 9:1 → 7:3) para dar 3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo como un aceite incoloro. TLC: fr (Hept/EA, 7:3) = 0,33. Condiciones de CL-EM 08: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M-CH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> = 216,15.

### 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra magnética de agitación y un condensador de reflujo, a una solución de 3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo (86 mg, 0,374 mmol) en THF (5,5 ml) se le añadió PPh<sub>3</sub> sobre poliestireno (1,6 mmol/g, 280 mg, 0,448 mmol) y agua (0,33 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el líquido filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo como un aceite incoloro. Condiciones de CL-EM 10: t<sub>R</sub> = 0,45 min; [M-CH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> = 190,41.

### 3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (3*R*\*,4*S*\*)-*terc*-butilo:

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo: Condiciones de CL-EM 09: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 497,89.

### (1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo disponible en el mercado (350 mg, 1,75 mmol), 2-bromo-1,1-difluoroetano (0,27 ml, 2,97 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,35 mmol) en acetona (20 ml) a ta se trató con carbonato de potasio (1,21 g, 8,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Se retiraron los disolventes a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 78 °C. El residuo se repartió entre agua y EA. La capa ac. se extrajo dos veces con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (100:0:0,5 → 98:2:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) seguido por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (99:1:0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH) = 0,40. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,51 min; [M+H]<sup>+</sup> = 265,37.

### Diclorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-amina:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,51 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a 0 °C se trató con HCl (4,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

### 1-Bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno disponible en el mercado (1,37 ml, 106 mmol) en AcCN (25 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (2,83 g, 15,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C antes de añadir peróxido de benzoilo (2,73 mg, 8,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y EA (20 ml). La capa org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (1:19 → 1:10 EA/hept) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (1:10 EA/hept) = 0,58. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,91 min.

### Ácido 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico:

Preparado comenzando a partir de 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,85 min.

### (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1622 mg, 4,48 mmol) en AcCN (45 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (1,17 ml, 8,96 mmol), TBTU (1438 mg, 4,48 mmol) y bencen-1,2-diamina (494 mg, 4,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante

40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 4:6 EA-heptano) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (4:6 EA-heptano) = 0,29. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup> = 433,69.

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etanamina (390 mg, 0,90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 8,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 75 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 336,01.

**3-(4-Bromo-3-fluorobencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (300 mg, 0,90 mmol) en THF (9,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (153 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (6:4 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,20. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 359,92.

**Ácido 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1657 mg, 4,57 mmol) en AcCN (45 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (1,19 ml, 9,15 mmol), TBTU (1469 mg, 4,57 mmol) y bencen-1,2-diamina (505 mg, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup> = 433,82.

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1675 mg, 3,86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (9,7 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 38,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 336,02.

**3-(4-Bromo-2-fluorobencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etanamina (1224 mg, 3,66 mmol) en THF (37,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (624 mg, 3,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (6:4 EA-hept) = 0,39. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 361,90.

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico disponible en el mercado (725 mg, 2,18 mmol) en AcCN (21,4 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,57 ml, 4,4 mmol), TBTU

(698 mg, 2,18 mmol) y bencen-1,2-diamina (240 mg, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (21 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 406,01.

**(R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (695 mg, 1,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (4,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 17,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h seguido por 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 305,99.

**(R)-3-(4-(Trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina (505 mg, 1,65 mmol) en THF (11,3 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (282 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (:1 Acetona-hept) = 0,46. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup> = 332,08.

**(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(p-tolil)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(p-tolil)propanoico disponible en el mercado (450 mg, 1,6 mmol) en AcCN (15,9 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,42 ml, 3,2 mmol), TBTU (517 mg, 1,6 mmol) y bencen-1,2-diamina (178 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (15,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (:1 Acetona-hept) = 0,20. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup> = 352,12.

**(R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(p-tolil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(p-tolil)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (445 mg, 1,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,6 ml) a 0 °C se trató con HCl (3,2 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h seguido por 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (30 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 252,12.

**(R)-3-(4-Metilbencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(p-tolil)etanamina (300 mg, 1,19 mmol) en THF (8,2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (203 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,46. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 278,10.

**(R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (R)-2-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (8,62 g, 20,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) se trató a ta con NaOH (200 ml de una sol. ac. 1,0 M, 200 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró

a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 352,26$ .

**(R)-3-(4-Bromobencil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (R)-2-(4-bromofenil)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (7100 mg, 20,25 mmol) en THF (139 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (3447 mg, 21,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cristalización a partir de 7:3 EA-hept seguido por combiflash (0:1 → 7:3 EA-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color beis: TLC: fr (6:4 EA-hept) = 0,24. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 377,94$ .

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,79$  min.

15 **(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (1660 mg, 5,3 mmol) en AcCN (53 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (1,38 ml, 10,6 mmol), TBTU (1701 mg, 5,3 mmol) y bencen-1,2-diamina (585 mg, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash (0:1 → 4:6 EA-hept) y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en ácido acético glacial (53 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 385,82$ .

**1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1150 mg, 2,98 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (30,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (7,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 29,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 286,13$ .

**3-(2-Fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (850 mg, 2,98 mmol) en THF (30,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (507 mg, 3,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 312,15$ .

**(2-(4-bromofenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico disponible en el mercado (2,00 g, 5,8 mmol) en AcCN (58,0 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (1,5 ml, 11,69 mmol), TBTU (1,87 g, 5,8 mmol) y 4-metilbencen-1,2-diamina (710 mg, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (58 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,24. Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 431,92$ .

55 **Diclorhidrato de (R)-2-(4-bromofenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-bromofenil)-1-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,70 g, 3,95 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38,4 ml) a 0 °C se trató con HCl (9,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 39,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 330,05.

**(*R*)-2-(4-Bromofenil)-1-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina (1,59 g, 3,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) se trató a ta con NaOH (35 ml de una sol. ac. 1,0 M, 35 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,564 min; [M+H]<sup>+</sup> = 330,05.

**(*R*)-3-(4-Bromobencil)-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-3-(4-bromobencil)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina (1304 mg, 3.95 mmol) en THF (22,2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (673 mg, 4,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color beis: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,36. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup> = 357,91.

**(2-(4-bromofenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-3-(4-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico disponible en el mercado (2,00 g, 5,8 mmol) en AcCN (58,0 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (1,5 ml, 11,69 mmol), TBTU (1,87 g, 5,8 mmol) y 4-(trifluorometil)bencen-1,2-diamina (1024 mg, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,25 h seguido por durante toda la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (58 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color pardo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,55. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,90 min; [M+H]<sup>+</sup> = 485,93.

**Diclorhidrato de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-bromofenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,93 g, 3,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38,6 ml) a 0 °C se trató con HCl (9,7 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 39,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar los compuestos del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup> = 385,70.

**(*R*)-2-(4-Bromofenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de diclorhidrato de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina (1,82 g, 3,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml) se trató a ta con NaOH (35 ml de una sol. ac. 1,0 M, 35 mmol). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup> = 383,80.

**(*R*)-3-(4-Bromobencil)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-3-(4-bromobencil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-2-(4-bromofenil)-1-(5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etanamina (1518 mg, 3,95 mmol) en THF (22,2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (673 mg, 4,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 3:7 Acetona-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color beis: TLC: fr (3:7 Acetona-hept) = 0,27. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,91 min; [M+H]<sup>+</sup> = 409,85.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-2,3-difluoro-4-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,81$  min.

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (414 mg, 1,25 mmol) en AcCN (12,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,33 ml, 2,5 mmol), TBTU (401 mg, 1,25 mmol) y bencen-1,2-diamina (138 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por FC (1:1 EA-hept) y la espuma de color blanco resultante se disolvió en ácido acético glacial (12,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 404,03$ .

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (413 mg, 1,02 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después durante toda la noche a ta La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 304,01$ .

**3-(2,3-Difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etanamina (330 mg, 1,09 mmol) en THF (11,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (185 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 330,10$ .

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

35 Preparado comenzando a partir de 2-(bromometil)-1,3-difluoro-5-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,81$  min;  $[M^+AcCN]^+ = 372,99$ .

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (600 mg, 1,81 mmol) en AcCN (18,2 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,47 ml, 3,62 mmol), TBTU (582 mg, 1,81 mmol) y bencen-1,2-diamina (200 mg, 1,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (18,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 3:7 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (3:7 Acetona-hept) = 0,20. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 404,00$ .

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 1,1 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (11,2 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,8 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después durante toda la noche a ta La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo: Condiciones de

55

CL-EM 07:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 304,19$ .

**3-(2,6-Difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanamina (338 mg, 1,10 mmol) en THF (6,3 ml) se trató a  $t_a$  con 1,1'-carbonildiimidazol (190 mg, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $t_a$  durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 330,10$ .

**Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico:**

10 Preparado comenzando a partir de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,87$  min.

**(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de terc-butilo:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico (1083 mg, 3,1 mmol) en AcCN (30,8 ml) se trató a  $t_a$  con 4-etilmorfolina (0,80 ml, 6,17 mmol), TBTU (990 mg, 3,08 mmol) y bencen-1,2-diamina (333 mg, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $t_a$  durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (31,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta  $t_a$  y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre 20 EA (100 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,54. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 424,03$ .

**1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de terc-butilo (840 mg, 1,98 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (19,9 ml) a 0 °C se trató con HCl (5,0 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 19,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se agitó durante toda la noche a  $t_a$ . La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) y se añadió NaOH ac. 30 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 324,11$ .

**3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (630 mg, 1,95 mmol) en THF (11 ml) se trató a  $t_a$  con 1,1'-carbonildiimidazol (332 mg, 2,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $t_a$  durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 4:6 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (4:6 Acetona-hept) = 0,31. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,85$  min; 40  $[M+H]^+ = 350,01$ .

**Ácido 2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,87$  min.

**(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de terc-butilo:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico (320 mg, 0,91 mmol) en AcCN (9,0 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,24 ml, 1,82 mmol), TBTU (293 mg, 0,91 mmol) y bencen-1,2-diamina (99 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (9,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta  $t_a$  y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre 50 EA (50 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 25 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,53.



Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 424,04$ .

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,35 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (3,4 ml) a 0 °C se trató con HCl (0,86 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 3,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (10 ml). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 324,12$ .

**3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (100 mg, 0,31 mmol) en THF (1,7 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (53 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,36. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 349,99$ .

**Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

20 Preparado comenzando a partir de 5-(bromometil)-1,3-difluoro-2-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,81$  min.

**(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (440 mg, 1,33 mmol) en AcCN (13,2 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,35 ml, 2,66 mmol), TBTU (426 mg, 1,33 mmol) y bencen-1,2-diamina (144 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (13,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y  $NaHCO_3$  ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,54. Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 404,02$ .

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (305 mg, 0,76 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (7,6 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,9 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 7,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y después durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color rojo: Condiciones de CL-EM 07:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 304,13$ .

**3-(3,5-Difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etanamina (230 mg, 0,76 mmol) en THF (4,3 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (129 mg, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,42. Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 329,85$ .

**(1-(5-Fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (3120 mg, 9,96 mmol) en AcCN (100 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (2,6 ml, 19,9 mmol), TBTU (3197 mg, 9,96 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (1256 mg, 9,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión

reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 80 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color pardo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,54. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 404,00.

**1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (2800 mg, 6,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (17,4 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 69,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color rojo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 304,12.

**7-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (2100 mg, 6,9 mmol) en THF (39 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (1179 mg, 7,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,49. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 330,07.

**(2,5-Difluoro-4-metoxifenil)metanol:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído disponible en el mercado (1,00 g, 5,7 mmol) en MeOH (10,4 ml) se trató por porciones a 0 °C con borohidruro sódico (271 mg, 6,87 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se retiró el MeOH a presión reducida. Se añadió EA (50 ml) y la fase ac. se extrajo con EA (50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,42. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,64 min.

**1-(Bromometil)-2,5-difluoro-4-metoxibenceno:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2,5-difluoro-4-metoxifenil)metanol (840 mg, 4,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,4 ml) se trató con piridina (0,39 ml, 4,8 mmol) y bromuro de tionilo (0,37 ml, 4,82 mmol) la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo hasta la compleción. Después se añadió agua (10 ml) a ta y la capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,88 min.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-2,5-difluoro-4-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,80 min.

**(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (567 mg, 1,7 mmol) en AcCN (17,0 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,45 ml, 3,4 mmol), TBTU (549 mg, 1,7 mmol) y bencen-1,2-diamina (185 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h seguido por 1 h a ta La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (75 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,54. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 404,01.

**1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etilcarbamato de *terc*-butilo (410 mg, 1,02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,2 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 10,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 304,17.

**3-(2,5-Difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etanamina (310 mg, 1,02 mmol) en THF (5,8 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (174 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,47. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 330,07.

**(1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (2,0 g, 6,0 mmol) en AcCN (59 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (1,6 ml, 12,0 mmol), TBTU (1927 mg, 6,0 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (780 mg, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (21 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (00 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color pardo: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,49. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup> = 423,99.

**(*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1800 mg, 4,25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (10,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 42,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 324,06.

**(*R*)-6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina (1379 mg, 4,27 mmol) en THF (29 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (726 mg, 4,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,47. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+H]<sup>+</sup> = 350,09.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,85 min.

**(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)propanoico (385 mg, 1,05 mmol) en AcCN (10,5 ml) se trató a 0 °C con 4-etilmorfolina (0,27 ml, 2,1 mmol), TBTU (337 mg, 1,05 mmol) y bencen-1,2-diamina (113 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (10,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 440,18.

**1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (460 mg, 1,05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,6 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (50 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 340,10.

**3-(2,3,5,6-Tetrafluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etanamina (325 mg, 0,96 mmol) en THF (5,4 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (163 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadieron agua y EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,27. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup> = 366,16.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite incoloro: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,78 min.

**(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (1740 mg, 5,55 mmol) en AcCN (55 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (1,45 ml, 11,1 mmol), TBTU (1783 mg, 5,55 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (722 mg, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (55 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 6:4 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,34. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup> = 404,30.

**1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (1047 mg, 2,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 ml) a 0 °C se trató con HCl (6,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 304,13.

**7-Fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera

inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (787 mg, 2,59 mmol) en THF (26 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (442 mg, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min. Se añadieron agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 330,08.

**1-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 4-(trifluorometil)benzocarbonitrilo disponible en el mercado (500 mg, 2,89 mmol) en Et<sub>2</sub>O (14,5 ml) se trató a -78 °C con isopropóxido de titanio (IV) (0,93 ml, 3,18 mmol) seguido por bromuro de etilmagnesio (2,11 ml de una solución 3.0 M en Et<sub>2</sub>O, 6,36 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min a -78 °C antes de dejar calentar hasta ta. Después se añadió trifluoruro de boro éter eterato (0,71 ml, 5,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta. A continuación se añadió cuidadosamente HCl 1 N (10 ml) seguido por Et<sub>2</sub>O. Después se añadió NaOH ac. al 10 % (45 ml) y la capa ac. se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 ×) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por Flashmaster (7:3:0,05 EA-hept-NH<sub>3</sub>) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (7:3:0,05 EA-hept-NH<sub>3</sub>) = 0,25. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H+AcCN]<sup>+</sup> = 243,18.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un aceite incoloro: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,87 min.

**(1-(5-Fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico (704 mg, 2,0 mmol) en AcCN (20,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,52 ml, 4,01 mmol), TBTU (643 mg, 2,0 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (261 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,25 h. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 442,21.

**1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (832 mg, 1,88 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 ml) a 0 °C se trató con HCl (4,7 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 18,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 342,02.

**6-Fluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)encil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)encil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (662 mg, 1,94 mmol) en THF (19 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (330 mg, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 EA-hept) dio los compuestos del título como un aceite de color naranja: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,29. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,87 min; [M+H]<sup>+</sup> = 368,16.

**(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico (1409 mg, 4,01 mmol) en AcCN (40 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (1,05 ml, 8,02 mmol), TBTU (1288 mg, 4,01 mmol) y bencen-1,2-diamina (443 mg, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió

entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 424,27.

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina:**

- 5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (1582 mg, 3,74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 ml) a 0 °C se trató con HCl (9,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 37,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h seguido por 16 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 324,11.

**3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

- 15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (1105 mg, 3,42 mmol) en THF (34 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonyldiimidazol (582 mg, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 6:4 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,24. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+H]<sup>+</sup> = 350,02.

**2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(*p*-tolil)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo:**

- 25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(*p*-tolil)propanoico (2,00 g, 7,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71 ml) se trató a ta con 2,2,2-tricloroacetamidato de *tert*-butilo (6,10 g, 27,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua (50 ml) y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:9 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (1:4 EA-hept) = 0,39. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 1,01 min; [M+H]<sup>+</sup> = 336,23.

**3-(4-(bromometil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo:**

- 30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(*p*-tolil)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo (2,35 g, 7,01 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) se trató a ta con 1-bromopirrolidin-2,5-diona (1,15 g, 6,45 mmol), y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (127 mg, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 días. Se añadió agua y la fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:9 EA-hept) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (1:4 EA-hept) = 0,35. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 1,01 min; [M+H]<sup>+</sup> = 413,88.

**2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3-(4-(fluorometil)fenil)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo:**

- 40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(4-(bromometil)fenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo (769 mg, 1,86 mmol) en AcCN (27 ml) se trató con fluoruro de plata (I) (987 mg, 7,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:4 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (1:4 EA-hept) = 0,38. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,98 min; [M+H]<sup>+</sup> = 354,08.

**Ácido (*R*)-2-amino-3-(4-(fluorometil)fenil)propanoico:**

- 45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(fluorometil)fenil)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo (422 mg, 1,19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a ta se trató con TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,39 min; [M+H]<sup>+</sup> = 198,24.

50 **Ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(fluorometil)fenil)propanoico:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-amino-3-(4-(fluorometil)fenil)propanoico (235 mg, 1,19 mmol) y carbonato de potasio (173 mg, 1,25 mmol) en agua (4 ml) se trató a ta con una solución de di-*tert*-butildicarbonato (260 mg, 1,19 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se eliminó el THF a presión reducida y

se añadió EA. La fase ac. se acidificó con una solución ac. al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se extrajo repetidamente con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,78 min.

5 **(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(fluorometil)fenil)propanoico (243 mg, 0,82 mmol) en AcCN (8 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,21 ml, 1,63 mmol), TBTU (262 mg, 0,82 mmol) y bencen-1,2-diamina (90 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 369,99.

**(*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (224 mg, 0,61 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 6,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 270,28.

25 **(*R*)-3-(4-(Fluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etanamina (105 mg, 0,39 mmol) en THF (4 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (66 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido verde: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 296,19.

**(2-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (830 mg, 2,51 mmol) en AcCN (25 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,65 ml, 5,01 mmol), TBTU (804 mg, 2,51 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (326 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 50 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color pardo: Condiciones de CL-EM 08: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup> = 422,20.

**2-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (1068 mg, 2,53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a 0 °C se trató con HCl (6,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 322,11.

**3-(2,6-Difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (656 mg, 2,04 mmol) en THF (20 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (348 mg, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 1:1 EA-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color naranja: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,36. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup> = 348,27.

5 **1-(Bromometil)-4-etilbenceno:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (4-etilfenil)metanol (1,95 ml, 14,7 mmol) y tetrabromometano (5,89 g, 17,8 mmol) en THF (30 ml) se trató por porciones con trifenilfosfina (4,70 g, 17,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y después se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (1:10 EA-hept) = 0,72. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,94 min.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-etilfenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-4-etilbenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,85 min.

**(2-(4-etilfenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-etilfenil)propanoico (660 mg, 2,25 mmol) en AcCN (22,4 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,59 ml, 4,5 mmol), TBTU (722 mg, 2,25 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (293 mg, 2,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 75 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 384,36.

**2-(4-Etilfenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-etilfenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (860 mg, 2,24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22,6 ml) a 0 °C se trató con HCl (5,59 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 22,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 284,22.

35 **3-(4-Etilbencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(4-etilbencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(4-etilfenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (633 mg, 2,23 mmol) en THF (21,9 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonyldiimidazol (380 mg, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:1 Acetona-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color beis: TLC: fr (1:1 Acetona-hept) = 0,50. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+H]<sup>+</sup> = 310,25.

**Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(difluorometil)fenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-4-(difluorometil)benceno (documento US2007/0037789A1) y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,81 min.

**(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(difluorometil)fenil)propanoico (310 mg, 0,98 mmol) en AcCN (9,61 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,26 ml, 1,96 mmol), TBTU (315 mg, 0,98 mmol) y bencen-1,2-diamina (108 mg, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (9,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre



EA (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (20 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 388,30.

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etanamina:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (381 mg, 0,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,9 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,45 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 9,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 288,20.

**3-(4-(Difluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etanamina (283 mg, 0,99 mmol) en THF (9,7 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (168 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 314,22.

20 **(2-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (414 mg, 1,25 mmol) en AcCN (12,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,33 ml, 2,5 mmol), TBTU (401 mg, 1,25 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (162 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El material resultante se disolvió en ácido acético glacial (12,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 60 min seguido por 16 h a ta. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 422,21

**2-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (499 mg, 1,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,0 ml) a 0 °C se trató con HCl (2,95 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y seguido por 4 h a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 331,88.

40 **3-(2,3-Difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etanamina (390 mg, 1,21 mmol) en THF (12,0 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (207 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (0:1 → 6:1 EA-hept) dio los compuestos del título como un sólido de color naranja: TLC: fr (7:3 EA-hept) = 0,35. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 348,26.

**(4-(1,1-Difluoroetil)fenil)metanol:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 4-(1,1-difluoroetil)benzoato de metilo (documento WO 2010083246 A1) (200 mg, 1,00 mmol) en THF (9,7 ml) se trató a 0 °C con DiBAL (4,4 ml de una sol. 1 M en THF, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min, seguido por 60 min a ta. La mezcla de reacción se vertió en una solución salina de Rochelle (25 ml) y se agitó a ta durante 1,5 h. La capa ac. se extrajo con EA (25 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (3:7 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (3:7 Acetona-hept) = 0,31. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,70 min.

**1-(Bromometil)-4-(1,1-difluoroetil)benceno:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 4-(1,1-difluoroetil)fenilmetanol (220 mg, 1,28 mmol) y tetrabromometano (513 mg, 1,55 mmol) en THF (2,6 ml) se trató por porciones con trifenilfosfina (409 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y agua (25 ml) y después se añadió y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 25 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (1:19 Acetona-hept) dio el compuesto del título como un aceite incoloro: TLC: fr (1:19 Acetona-hept) = 0,41. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,91 min.

**10 Ácido 2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-4-(1,1-difluoroetil)benceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,84 min.

**(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)propanoico (90 mg, 0,27 mmol) en AcCN (2,7 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,07 ml, 0,55 mmol), TBTU (88 mg, 0,27 mmol) y bencen-1,2-diamina (30 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (2,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (20 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup> = 402,05.

**1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (95 mg, 0,24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 ml) a 0 °C se trató con HCl (0,59 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h seguido por 30 min a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 302,21.

**3-(4-(1,1-Difluoroetil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etanamina (59 mg, 0,20 mmol) en THF (1,9 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (33 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 328,23.

**40 Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)butanoico:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una suspensión de clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-metoxifenil)butanoico (J. Org. Chem. 2007, 72, 6606-6609) (932 mg, 3,79 mmol) y carbonato de potasio (1,15 g, 8,34 mmol) en agua (20 ml) tratada a ta con una solución de di-*tert*-butildicarbonato (911 mg, 4,17 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. La capa ac. se lavó con EA, se acidificó con ácido cítrico ac. al 10 % y se extrajo repetidamente con EA. Los extractos org. combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto deseado como un aceite de color pardo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,80 min.

**(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)carbamato de *tert*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)butanoico (50 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,6 ml) se trató a ta con DIPEA (0,08 ml, 0,49 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol) y bencen-1,2-diamina (18 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (1,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió hasta

ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (5 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (5 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (1:1 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,34. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,69 min y 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 382,33.

5 **1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propan-1-amina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)carbamato de *terc*-butilo (18 mg, 0,054 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a 0 °C se trató con HCl (0,12 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (20 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 2 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color beis: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,56 min y 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 228,22.

15 **3-(1-(4-Metoxifenil)etil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propan-1-amina (11,8 mg, 0,04 mmol) en THF (0,5 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (7,1 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 308,25.

20 **1-(Bromometil)-4-metoxi-2-metilbenceno:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (4-metoxi-2-metilfenil)metanol disponible en el mercado (1,00 g, 6,57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 ml) se trató a ta con piridina (0,53 ml, 6,57 mmol) seguido por bromuro de tionilo (0,51 ml, 6,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. Después se añadió agua (20 ml) a ta y la capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: TLC: fr (6:4 EA-hept) = 0,80.

25 **Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)propanoico:**

Preparado comenzando a partir de 1-(bromometil)-4-metoxi-2-metilbenceno y siguiendo el procedimiento general E para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 08: t<sub>R</sub> = 0,79 min.

30 **(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)propanoico (617 mg, 1,99 mmol) en AcCN (20 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,52 ml, 3,99 mmol), TBTU (640 mg, 1,99 mmol) y bencen-1,2-diamina (216 mg, 1,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (12,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 382,35.

35 **1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etanamina:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (683 mg, 1,79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 ml) a 0 °C se trató con HCl (4,5 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 17,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se añadió NaOH (10 ml) ac. 1 N. La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces 20 ml) y la capa org. combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 282,21.

**3-(4-Metoxi-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etanamina (504 mg, 1,79 mmol) en THF (18 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (305 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min. Se añadió agua seguido por EA y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 308,20.

**(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo:**

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (4470 mg, 15,1 mmol) en AcCN (125 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (3,95 ml, 30,3 mmol), TBTU (4,860 g, 15,1 mmol) y o-fenilendiamina (1,670 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (125 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (100 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por MPLC (1:0 → 2:1 hept-EA) dio el compuesto del título como un sólido de color beis. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup> = 368,06.

**(S)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (4858 mg, 13,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) a 0 °C se trató con HCl (33 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se retiraron los disolventes a presión reducida y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y NaOH ac. 1 N (100 ml). La capa ac. se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,55 min; [M+H]<sup>+</sup> = 268,19.

**(S)-3-(4-Metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (1,544 g, 5,78 mmol) en THF (58 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (983 mg, 6,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 294,10.

**(2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (500 mg, 1,38 mmol) en AcCN (13,8 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,36 ml, 2,76 mmol), TBTU (443 mg, 1,38 mmol) y 4-fluorobencen-1,2-diamina (179 mg, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (13,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (50 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por combiflash (4:6 acetona-heptano) dio el compuesto del título como un sólido de color pardo: TLC: fr (4:6 acetona-heptano) = 0,39. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup> = 452,06.

**2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)carbamato de terc-butilo (235 mg, 0,52 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,2 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 5,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (30 ml). La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 354,00.

**3-(4-Bromo-3-fluorobencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 3-(4-bromo-3-fluorobencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

55 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera

5 inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (200 mg, 0,57 mmol) en THF (5,6 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonyldiimidazol (96,7 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (4:6 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color pardo: TLC: fr (4:6 EA-hept) = 0,30. Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+H]<sup>+</sup> = 378,11.

**(1-(5,6-dibromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (500 mg, 1,69 mmol) en AcCN (16,9 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,43 ml, 3,39 mmol), TBTU (544 mg, 1,69 mmol) y 4,5-dibromobencen-1,2-diamina (450 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (25 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (4:6 EA-heptano) dio el compuesto del título como un sólido de color beis: TLC: fr (4:6 EA-heptano) = 0,35. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 525,61.

**1-(5,6-Dibromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (1-(5,6-dibromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (282 mg, 0,54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,4 ml) a 0 °C se trató con HCl (1,3 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 5,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N (10 ml). La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja: TLC: fr (97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) = 0,46. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup> = 425,94.

**6,7-Dibromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona:**

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(5,6-dibromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina (163 mg, 0,38 mmol) en THF (4 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonyldiimidazol (62 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título: TLC: fr (97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) = 0,6. Condiciones de CL-EM 10: t<sub>R</sub> = 0,88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 451,80.

**Clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (600 mg, 2,03 mmol) en dioxano (6 ml) a ta se trató con HCl (10 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,40 min; [M+H]<sup>+</sup> = 196,24.

**Ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de clorhidrato del ácido 2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico (360 mg, 1,84 mmol) en dioxano (5 ml) a ta se trató con NaOH (1,8 ml de una solución 2,0 M en agua, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con clorformiato de bencilo (0,27 ml, 1,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (30 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup> = 330,09.

**(2-(4-Metoxifenil)-1-(9*H*-purin-8-il)etil)carbamato de bencilo:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (368 mg, 1,12 mmol) en DMF (2 ml) se trató a ta con DIPEA (0,77 ml, 4,47 mmol), HATU (425 mg, 1,12 mmol) y pirimidin-4,5-diamina (123 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 274 mg de material que se disolvió en ácido acético glacial (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C hasta la compleción. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (25 ml). La capa org. se lavó con

55

NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título: Condiciones de CL-EM 06: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 403,97.

**2-(4-Metoxifenil)-1-(9H-purin-8-il)etan-1-amina:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(4-metoxifenil)-1-(9H-purin-8-il)etilcarbamato de bencilo (50 mg, 0,12 mmol) en THF (1 ml) a ta se trató con Pd/C al 10 % (11 mg). La atmósfera de N<sub>2</sub> se reemplazó por una atmósfera de H<sub>2</sub> (balón de H<sub>2</sub>) y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. El disolvente se retiró a presión reducida, disuelto en EA. Se añadió agua y el producto se extrajo con EA (2 × 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título: Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,46 min; [M+H]<sup>+</sup> = 270,19.

**8-(4-Metoxibencil)-7,8-dihidro-6H-imidazo[5,1-f]purin-6-ona y 6-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-8H-imidazo[1,5-e]purin-8-ona:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 2-(4-metoxifenil)-1-(9H-purin-8-il)etan-1-amina (49 mg, 0,18 mmol) en THF (1 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (31 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 296,06.

**1-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (300 mg, 1,02 mmol) en DMF (10 ml) se trató a ta con DIPEA (0,7 ml, 4,06 mmol), HATU (386 mg, 1,02 mmol) y piridin-2,3-diamina (111 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. 50 mg (0,13 mmol) de este se disolvieron en ácido acético glacial (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C hasta la compleción. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (25 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH con 1 % NH<sub>4</sub>OH) dio el compuesto del título: TLC: fr (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH con 1 % NH<sub>4</sub>OH) = 0,32. Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,47 min; [M+H]<sup>+</sup> = 269,25.

30 **6-(4-Metoxibencil)-6,7-dihidro-8H-imidazo[5',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-8-ona y 8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidro-6H-imidazo[1',5':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-6-ona:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina (13 mg, 0,05 mmol) en THF (2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (8 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título: Condiciones de CL-EM 12: t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 295,17.

**(R)-(1-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (1028 mg, 3,48 mmol) en DMF (34,5 ml) se trató a ta con DIPEA (2,38 ml, 13,9 mmol), HATU (1324 mg, 3,48 mmol) y piridin-3,4-diamina (380 mg, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta la compleción. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por combiflash usando acetona como eluyente para dar 400 mg de material como espuma de color blanco que se disolvió en ácido acético glacial (9,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C hasta la compleción. La mezcla se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (25 ml). La capa org. se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (dos veces 25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 369,08.

**(R)-1-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina:**

50 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etilcarbamato de *terc*-butilo (360 mg, 0,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a ta se trató con HCl (2,4 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 ml) y se añadió NaOH (33 ml) ac. 1 N. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,38 min; [M+H]<sup>+</sup> = 269,20.

**(R)-1-(4-Metoxibencil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-ona (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-1-ona:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina (79 mg, 0,29 mmol) en THF (2 ml) se trató a ta con 1,1'-carbonildiimidazol (50 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h.

Se añadió agua y la capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo: Condiciones de CL-EM 07: t<sub>R</sub> = 0,51 min; [M+H]<sup>+</sup> = 295,24.

**Preparación de Ejemplos****10 Ejemplo 1:****1-(2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona (50 mg, 0,16 mmol) en THF (1,5 ml) se trató tratada a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,20 mmol) seguido por *trans*-4-aminociclohexanol (28,1 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante toda la noche. Se añadieron agua y EA a la mezcla de reacción enfriada. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 423,4.

**Ejemplo 2:****20 1-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)metil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona (42 mg, 0,13 mmol) en THF (1,3 ml) se trató a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,16 mmol) seguido por *trans*-4-aminociclohexanol (15,1 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante toda la noche. Se añadieron agua y EA a la mezcla de reacción enfriada. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup> = 435,3.

**Ejemplo 3:****30 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de *trans*-4-aminociclohexanol (14,1 mg, 0,12 mmol) en THF (1,0 ml) se trató a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,15 mmol) seguido por 1,1'-carbonildiimidazol (20,8 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante toda la noche. Después se añadió diclorhidrato de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-amina (45 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 7 h. Se añadieron agua y EA a la mezcla de reacción enfriada. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup> = 437,4.

**Ejemplo 4:****40 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una suspensión de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona (50 mg, 0,17 mmol) en AcCN (1,0 ml) se trató a ta con DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) seguido por *trans*-4-aminociclohexanol (19,6 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 h. Se añadieron agua y EA a la mezcla de reacción enfriada. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) = 0,44. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 409,4.

**Ejemplo 5:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxibencil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-metoxibencilamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 431,3$ .

**Ejemplo 6:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxifenetil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-metoxifenetilamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 7:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 405,3$ .

**Ejemplo 8:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piridin-2-il)etil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(piridin-2-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 416,4$ .

**Ejemplo 9:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 393,3$ .

**Ejemplo 10:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando tetrahidro-2H-piran-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$ .

**Ejemplo 11:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclobutilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando ciclobutanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 365,3$ .

**Ejemplo 12:****35 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando ciclopentanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 379,3$ .

**Ejemplo 13:****40 Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopent-3-en-1-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de ciclopent-3-enamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 377,3$ .

**Ejemplo 14:**



**(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4,4-difluorociclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina: Condiciones de CL-EM 008:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 429,09$ .

5 **Ejemplo 15:****Clorhidrato de 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 441,4$ .

10 **Ejemplo 16:****Clorhidrato de 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2R\*)-2-fenilciclopropil) urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de (1S\*,2R\*)-2-fenilciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 427,4$ .

15 **Ejemplo 17:****Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclohexilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando ciclohexanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 393,4$ .

**Ejemplo 18:**20 **(1R\*,2S\*)-2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (1R\*,2S\*)-2-aminociclohexancarboxamida: Condiciones de CL-EM 008:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 436,09$ .

**Ejemplo 19:**25 **(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopropilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 351,3$ .

**Ejemplo 20:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea:**30 Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 427,3$ .**Ejemplo 21:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea:**35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1S,2R)-2-aminociclopentanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$ .**Ejemplo 22:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-metilciclohexil)urea:**40 Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 4-metilciclohexanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 407,4$ .

**Ejemplo 23:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metilciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-metilciclohexanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 407,4$ .

5 **Ejemplo 24:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2S\*)-2-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1S\*,2S\*)-2-aminociclohexanol. La purificación por HPLC preparativa. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 409,3$ .

10 **Ejemplo 25:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de biciclo[2.2.1]heptan-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 405,4$ .

15 **Ejemplo 26:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 427,4$ .

20 **Ejemplo 27:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 441,4$ .

25 **Ejemplo 28:****2-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1R\*,2S\*)-etilo:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-aminociclohexancarboxilato de (1R\*,2S\*)-etilo. La purificación por HPLC preparativa: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 465,4$ .

30 **Ejemplo 29:****2-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de trans-etilo (ent-1):**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-aminociclohexancarboxilato de (1R\*,2R\*)-etilo. La separación diastereómera por HPLC quiral preparativa: ChiralPak ID, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie ID00CJ-PE003. Eluyentes: A: heptano; B: 1:1  $\beta$ BME:EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_a = 13,14$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 465,4$ .

**Ejemplo 30:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 31:****(R)-1-(2-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)bencil)-3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R =$

0,68 min;  $[M+H]^+$  = 482,3.

**Ejemplo 32:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2S\*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de ((1S\*,2S\*)-2-aminociclohexil)metanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,71 min;  $[M+H]^+$  = 423,4.

**Ejemplo 33:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metilciclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de 3-metilciclohexanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,87 min;  $[M+H]^+$  = 407,4.

**Ejemplo 34:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2R\*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de ((cis)-2-aminociclohexil)metanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,71 min;  $[M+H]^+$  = 423,3.

**Ejemplo 35:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(trans-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)urea (50,0 mg, 0,09 mmol) en THF (1,0 ml) se trató a ta con TBAF (0,2 ml de una sol. 1 M en THF, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido por 2 días a ta. Se añadió EA (10 ml) y la capa org. se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (10 ml), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) = 0,22. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,68 min;  $[M+H]^+$  = 457,3.

**Ejemplo 36:**

**1-((R)-1-(6-Cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **D**, comenzando a partir del diclorhidrato de (R)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando trans-4-aminociclohexanol. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,69 min;  $[M+H]^+$  = 443,3.

**Ejemplo 37:**

**1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxiciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,63 min;  $[M+H]^+$  = 409,3.

**Ejemplo 38:**

**1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de benzo[d]tiazol-2-ilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,76 min;  $[M+H]^+$  = 458,3.

**Ejemplo 39:**

**1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxibencil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (3-metoxifenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R$  = 0,77 min;  $[M+H]^+$  = 431,3.

**Ejemplo 40:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxifenetil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(2-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 41:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*R*)-1-(3-clorofenil)etil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (*R*)-1-(3-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 42:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 434,3$ .

**Ejemplo 43:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorobencil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (4-clorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 435,3$ .

**Ejemplo 44:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorobencil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando (2-metoxifenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 431,3$ .

**Ejemplo 45:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-clorobencil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando (2-clorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 435,2$ .

**Ejemplo 46:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-clorobencil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando (3-clorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 435,3$ .

**Ejemplo 47:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxifenetil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando 2-(3-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 48:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2-metiliazol-4-il)metil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando (2-metiliazol-4-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 422,3$ .

**Ejemplo 49:**

**1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando 1-metilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 408,4$ .

**Ejemplo 50:****5 1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(etoximetil)bencil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando (2-(etoximetil)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 459,4$ .

**Ejemplo 51:****10 1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 441,3$ .

**Ejemplo 52:****15 1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopentilmetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando clorhidrato de ciclopentilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 393,3$ .

**Ejemplo 53:****20 1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-metoxifenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea y usando 2-(4-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 54:****25 (*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-metoxifenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 2-(4-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 55:****30 Clorhidrato de (*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-fluorofenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(4-fluorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 433,3$ .

**Ejemplo 56:****35 Clorhidrato de (*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-clorofenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(2-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 57:****40 Clorhidrato de 1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (tetrahidrofuran-2-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$ .

**Ejemplo 58:**

**(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(isopropoximetil)bencil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(isopropoximetil)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 473,4$ .

5 **Ejemplo 59:****Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxietil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-metoxietanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 369,3$ .

**Ejemplo 60:**10 **Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-etoxibencil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-etoxifenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 61:**15 **Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-clorofenil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(3-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 62:**20 **Diclorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(morfolinometil)encil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(morfolinometil)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+H]^+ = 500,3$ .

**Ejemplo 63:**25 **Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metilfenil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(o-tolil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

**Ejemplo 64:**30 **Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 500,3$ .

**Ejemplo 65:**35 **Diclorhidrato de 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 422,8$ .

**Ejemplo 66:****Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-metilfenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(p-tolil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

5 **Ejemplo 67:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-fenetilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-feniletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 415,4$ .

10 **Ejemplo 68:****Clorhidrato de (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-fluorofenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir del clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(2-fluorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 433,3$ .

15 **Ejemplo 69:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-cianoetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 3-aminopropanonitrilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 364,13$ .

**Ejemplo 70:**20 **1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir del clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando clorhidrato de 1-metoxi-3-fenilpropan-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 459,4$ .

**Ejemplo 71:**25 **(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir del clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 1-ciclopropilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 434,4$ .

**Ejemplo 72:**30 **1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 441,3$ .

**Ejemplo 73:**35 **(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-etoxifenetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de clorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(2-etoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 459,3$ .

**Ejemplo 74:**40 **1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(hidroximetil)ciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (4-aminociclohexil)metanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

**Ejemplo 75:**

**(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando ciclopentanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 379,3$ .

5 **Ejemplo 76:****3-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-metilurea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-(metilamino)ciclohexanol (*J. Med. Chem.*, 1987, 30, 303-318): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

10 **Ejemplo 77:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-etoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-etoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

**Ejemplo 78:**15 **1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-cianofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 4-((1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-3-il)metil)benzocitrilo y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 404,4$ .

**Ejemplo 79:**20 **1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(*terc*-butil)fenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-(*terc*-butil)bencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 435,4$ .

**Ejemplo 80:**25 **1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-metoxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de *trans*-4-metoxiciclohexanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

**Ejemplo 81:**30 **1-(2-(4-Bromofenil)-1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(4-bromobencil)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 3-(4-bromobencil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 491,2$ .

**Ejemplo 82:**35 **1-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(4-metoxibencil)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 477,3$ .

40 **Ejemplo 83:****1-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-metoxibencil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-metoxibencil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 423,3$ .

45



**Ejemplo 84:****1-((*trans*-4-Hidrox ciclohexil)-3-((*R*)-1-(5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (*R*)-7-metoxi-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-6-metoxi-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 439,3$ .

**Ejemplo 85:****1-((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidrox ciclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (*R*)-7-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-6-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 427,3$ .

**Ejemplo 86:****(*R*)-*N*-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)piperidin-1-carboxamida:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando piperidina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 379,3$ .

**Ejemplo 87:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 450,4$ .

**Ejemplo 88:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-bencilpiperidin-4-il)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 1-bencilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 484,4$ .

**Ejemplo 89:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de quinuclidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 420,4$ .

**Ejemplo 90:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 1-ciclohexilpiperidin-4-amina hidratado: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 476,4$ .

**Ejemplo 91:****(*R*)-*N*-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-1-carboxamida:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando pirrolidina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 365,3$ .

**Ejemplo 92:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopentilmetil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de ciclopentilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 393,4$ .

**Ejemplo 93:****3-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 480,4$ .

**Ejemplo 94:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-hidroxietil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-aminoetanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 355,3$ .

**Ejemplo 95:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxiopropil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-aminopropan-1-ol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 369,3$ .

**Ejemplo 96:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiutil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 4-aminobutan-1-ol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+H]^+ = 383,4$ .

**Ejemplo 97:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(pentan-3-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando pentan-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 381,4$ .

**Ejemplo 98:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclohexilmetil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando ciclohexilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 407,4$ .

**Ejemplo 99:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-cicloheptilurea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando cicloheptanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 407,4$ .

**Ejemplo 100:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(pirrolidin-3-il)urea:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,52 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,2 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometanosulfonato de

*tert*-butildimetilsililo (0,49 ml, 2,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a *ta* durante 40 min antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 380,3$ .

**Ejemplo 101:**

5 **(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-isopropilpiperidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 1-isopropilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 436,4$ .

**Ejemplo 102:**

10 **1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 1-bencilpirrolidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 470,4$ .

**Ejemplo 103:**

15 **1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(((1*R*\*,2*S*\*)-2-hidroxiciclohexil)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de (1*R*\*,2*S*\*)-2-(aminometil)ciclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

**Ejemplo 104:**

20 **(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-metoxifenil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-metoxianilina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 417,3$ .

**Ejemplo 105:**

25 **(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenetilpiperidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato 1-(2-feniletil)piperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 498,4$ .

**Ejemplo 106:**

30 **4-((3-(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 494,4$ .

**Ejemplo 107:**

35 **1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(2-hidroxi)etil)ciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 2-(4-aminociclohexil)etanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 437,4$ .

**Ejemplo 108:**

40 **(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piperidin-4-il)urea:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 4-((3-(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)metil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (225 mg, 0,46 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,43 ml, 1,82 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 394,4$ .

45

**Ejemplo 109:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metiloxetan-3-il)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-metiloxetan-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 381,3$ .

**Ejemplo 110:****(R)-3-(3-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)propanamida:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 3-aminopropanamida: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 382,3$ .

**Ejemplo 111:****(R)-3-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-1-ciclohexil-1-(2-hidroxietil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(ciclohexilamino)etanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 437,4$ .

**Ejemplo 112:****5-(((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 506,4$ .

**Ejemplo 113:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1R,2R)-2-aminociclopentanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 395,4$ .

**Ejemplo 114:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1R,2S)-2-aminociclopentanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$ .

**Ejemplo 115:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1S,2S)-2-aminociclopentanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 395,4$ .

**Ejemplo 116:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 464,4$ .

**Ejemplo 117:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metilpiperidin-3-il)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-metilpiperidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;

[M+H]<sup>+</sup> = 408,4.

**Ejemplo 118:**

**3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 480,4.

**Ejemplo 119:**

**3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 480,4.

**Ejemplo 120:**

**1-(((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup> = 506,4.

**Ejemplo 121:**

**4-(((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+H]<sup>+</sup> = 506,4.

**Ejemplo 122:**

**N-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamida:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 5-(((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 0,09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de terc-butildimetilsililo (0,09 ml, 0,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,52 min; [M+H]<sup>+</sup> = 406,4.

**Ejemplo 123:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de ((R)-3-(4-clorobencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 413,3.

**Ejemplo 124:**

**1-((R)-1-(4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-8-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-5-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 427,3.

**Ejemplo 125:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-pirrolidin-3-il)urea:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato

de (*R*)-*tert*-butilo (30 mg, 0,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,06 ml, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup> = 380,3.

5 **Ejemplo 126:**

**1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*S*)-pirrolidin-3-il)urea:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,08 ml, 0,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup> = 380,3.

**Ejemplo 127:**

***N*-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxamida:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (48 mg, 0,09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,09 ml, 0,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup> = 406,4.

**Ejemplo 128:**

***N*-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxamida:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 4-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,08 ml, 0,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup> = 406,3.

**Ejemplo 129:**

30 ***N*-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamida:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 5-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *tert*-butilo (41 mg, 0,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,08 ml, 0,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,52 min; [M+H]<sup>+</sup> = 392,3.

**Ejemplo 130:**

**4-((1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo:**

40 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = 480,4.

**Ejemplo 131:**

**1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*R*)-piperidin-3-il)urea:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,08 ml, 0,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup> = 394,3.

50 **Ejemplo 132:**

**1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-piperidin-3-il)urea:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (31 mg, 0,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *terc*-butildimetilsililo (0,06 ml, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,53 min; [M+H]<sup>+</sup> = 394,4.

**Ejemplo 133:****1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-bromobencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 475,3.

**Ejemplo 134:**

15 **1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,4S\*)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (documento WO 2011154738 A1): Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 457,3.

20 **Ejemplo 135:**

**(R)-N-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-4-acetilpiperazin-1-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(piperazin-1-il)etanona: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 522,3.

25 **Ejemplo 136:**

**(R)-N-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-metilpiperazina: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,53 min; [M+H]<sup>+</sup> = 394,3.

30 **Ejemplo 137:**

**(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxibencil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2-metoxifenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 431,3.

35 **Ejemplo 138:**

**(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-acetilpiperidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,61 min; [M+H]<sup>+</sup> = 436,4.

40 **Ejemplo 139:**

**4-(3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)piperidin-1-carboxilato de (R)-metilo:**

45 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piperidin-4-il)urea (30 mg, 0,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 ml) se trató gota a gota a ta con DIPEA (0,02 ml, 0,11 mmol) y cloroformiato de metilo (0,01 ml, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,67 min; [M+H]<sup>+</sup> = 452,3.

**Ejemplo 140:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-acetilpiperidin-3-il)urea:**

5 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-piperidin-3-il)urea (20 mg, 0,05 mmol) en AcCN (0,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,02 ml, 0,15 mmol), TBTU (16,3 mg, 0,05 mmol) y ácido acético (0,003 ml, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un aceite incoloro: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 436,4.

**Ejemplo 141:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general D, comenzando a partir de diclorhidrato de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina y usando diclorhidrato de quinuclidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 474,3.

**Ejemplo 142:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)urea:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-pirrolidin-3-il)urea (19 mg, 0,05 mmol) en AcCN (0,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,02 ml, 0,15 mmol), TBTU (16,3 mg, 0,05 mmol) y ácido acético (0,003 ml, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+H]<sup>+</sup> = 422,3.

**Ejemplo 143:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)urea:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piperidin-4-il)urea (30 mg, 0,08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 ml) se trató a ta con DIPEA (0,04 ml, 0,22 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,007 ml, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 472,3.

**Ejemplo 144:****4-(2-(3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)etil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo:**

30 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup> = 523,4.

**Ejemplo 145:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R\*,2S\*)-2-hidroxiclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1R\*,2S\*)-2-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup> = 409,4.

**Ejemplo 146:****4-((3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo:**

45 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,87 min; [M+H]<sup>+</sup> = 508,4.



**Ejemplo 147:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-metilpiperidin-4-il)metil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1-metilpiperidin-4-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 422,4$ .

**Ejemplo 148:****1-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-metoxibencil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-metoxibencil)-7-nitro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 454,3$ .

**Ejemplo 149:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piperidin-4-ilmetil)urea:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 4-((3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (75 mg, 0,15 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1,5 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,14 ml, 0,59 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1,5 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 408,4$ .

**Ejemplo 150:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 4-(2-(3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)etil)piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (0,7 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,07 ml, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó 30 min a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

**Ejemplo 151:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,51$  min;  $[M+H]^+ = 437,4$ .

**Ejemplo 152:****1-((R)-1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-7-carbonitrilo y (R)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-6-carbonitrilo, y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 434,3$ .

**Ejemplo 153:****(R)-1-(1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-7-carbonitrilo y (R)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-6-carbonitrilo, y usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 475,4$ .

**Ejemplo 154:****1-((R)-1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-7-carbonitrilo y (R)-3-(4-metoxibencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]

imidazo[1,5-a]imidazol-6-carbonitrilo, y usando diclorhidrato de quinuclidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 155:**

**4-(2-(3-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo:**

- 5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 4-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 522,4$ .

**Ejemplo 156:**

**(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea:**

- 10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 4-(2-(3-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (43 mg, 0,08 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *terc*-butildimetilsililo (0,08 ml, 0,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó 30 min a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un aceite incoloro: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 422,4$ .
- 15

**Ejemplo 157:**

**1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)urea:**

- 20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(pirrolidin-3-il)urea (40 mg, 0,11 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1,0 ml) se trató a ta con DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,009 ml, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 458,3$ .

**Ejemplo 158:**

- 25 **3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de metilo:**

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-((*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(pirrolidin-3-il)urea (50 mg, 0,13 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1,0 ml) se trató gota a gota a ta con DIPEA (0,03 ml, 0,20 mmol) y cloroformiato de metilo (0,01 ml, 0,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 438,3$ .
- 30

**Ejemplo 159:**

**(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etil)urea:**

- 35 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (*R*)-1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea (15 mg, 0,04 mmol) en AcCN (0,5 ml) se trató a ta con 4-etilmorfolina (0,01 ml, 0,11 mmol), TBTU (11,4 mg, 0,04 mmol) y ácido acético (0,002 ml, 0,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 464,4$ .

- 40 **Ejemplo 160:**

**(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)urea:**

- En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de  $LiAlH_4$  (0,05 ml de una sol. 2,4 M en THF, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) a 68 °C se trató con 4-(2-(3-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)etil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (20 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 68 °C. La reacción se trató a 0 °C con agua, seguido por NaOH ac. 1 N y agua y la suspensión resultante se filtró y se extrajo con EA. La capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 436,4$ .
- 45

**Ejemplo 161:****2-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de (1*R*\*,2*R*\*)-etilo:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 2-aminociclohexancarboxilato de (1*R*\*,2*R*\*)-etilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 465,4$ .

**Ejemplo 162:****5-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato de metilo:**

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de *N*-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamida (30 mg, 0,07 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1,0 ml) se trató gota a gota a ta con DIPEA (0,02 ml, 0,11 mmol) y cloroformiato de metilo (0,01 ml, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 464,4$ .

**Ejemplo 163:****(1*R*\*,2*R*\*)-2-(3-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxamida:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (1*R*\*,2*R*\*)-2-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de litio (29 mg, 0,07 mmol) en THF (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con TEA (0,02 ml, 0,17 mmol) y cloroformiato de isobutilcloroformiato (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C antes de añadir hidróxido de amonio (0,12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a ta. Se añadió agua (5 ml) seguido por EA (5 ml). La capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 436,3$ .

**Ejemplo 164:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3*S*\*,4*R*\*)-3-fluoropiperidin-4-il)urea:**

30 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 4-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*S*\*,4*R*\*)-*tert*-butilo (86 mg, 0,17 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,16 ml, 0,67 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Después se añadió NaOH ac. 1 N y la mezcla resultante se extrajo con EA. La capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (95:5:05  $CH_2Cl_2$ -MeOH- $NH_4OH$ ) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (7:3  $CH_2Cl_2$ -MeOH) = 0,19. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 412,49$ .

**Ejemplo 165:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3*S*\*,4*S*\*)-3-fluoropiperidin-4-il)urea:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 4-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*S*\*,4*S*\*)-*tert*-butilo (102 mg, 0,20 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C con trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,19 ml, 0,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por FC (95:5:05  $CH_2Cl_2$ -MeOH- $NH_4OH$ ) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (7:3  $CH_2Cl_2$ -MeOH) = 0,19. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 412,3$ .

**Ejemplo 166:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 435,4$ .

**Ejemplo 167:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 427,3$ .

**Ejemplo 168:*****N*-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamida:**

10 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de  $LiAlH_4$  (0,12 ml de una sol. 2.4 M en THF, 0,30 mmol) en THF (1,0 ml) a 68 °C se trató con 5-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 68 °C. La reacción se trató a 0 °C con agua, seguido por NaOH ac. 1 N y agua y la suspensión resultante se filtró y se extrajo con EA. La capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 420,4$ .

**Ejemplo 169:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-fenilurea:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (30 mg, 0,11 mmol) en THF (1,0 ml) se trató a  $t_a$  con DIPEA (0,06 ml, 0,034 mmol) e isocianato de fenilo (0,02 ml, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a  $t_a$  durante 1,5 h. La reacción se trató con agua y se diluyó con EA. La capa org. se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 387,3$ .

**Ejemplo 170:****25 (*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de quinuclidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 420,4$ .

**Ejemplo 171:****30 1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1*R*\*,3*S*\*)-3-hidroxiciclopentil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de *cis*-3-aminociclopentanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$ .

**Ejemplo 172:****35 1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1*S*\*,3*S*\*)-3-hidroxiciclopentil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de (1*S*\*,3*S*\*)-3-aminociclopentanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$ .

**Ejemplo 173:****40 1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 423,3$ .

**Ejemplo 174:****45 1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-oxopiperidin-4-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-aminopiperidin-2-ona: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,57$  min;

[M+H]<sup>+</sup> = 408,3.

**Ejemplo 175:**

**1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando ciclopentanamina: Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup> = 397,3.

**Ejemplo 176:**

**1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,57 min; [M+H]<sup>+</sup> = 468,4.

**Ejemplo 177:**

**(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxifenil)urea:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (30 mg, 0,11 mmol) en AcCN (1,0 ml) se trató a *t<sub>a</sub>* con DIPEA (0,06 ml, 0,034 mmol) y 1-isocianato-3-metoxibenceno (0,03 ml, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a *t<sub>a</sub>* durante 30 min. La reacción se trató con agua y se diluyó con EA. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (6:4 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,29. Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 417,3.

**Ejemplo 178:**

**(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxifenil)urea:**

25 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de (*R*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina (30 mg, 0,11 mmol) en AcCN (1,0 ml) se trató a *t<sub>a</sub>* con DIPEA (0,06 ml, 0,034 mmol) y 1-isocianato-2-metoxibenceno (0,03 ml, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a *t<sub>a</sub>* durante 30 min. La reacción se trató con agua y se diluyó con EA. La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (6:4 EA-hept) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco: TLC: fr (1:1 EA-hept) = 0,31. Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 417,3.

30 **Ejemplo 179:**

**1-((*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (*R*)-6-bromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-7-bromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 487,2.

**Ejemplo 180:**

**1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup> = 440,4.

**Ejemplo 181:**

**(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA: *t<sub>R</sub>* = 0,53 min; [M+H]<sup>+</sup> = 440,4.

**Ejemplo 182:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 458,4$ .

**Ejemplo 183:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(cis-4-hidroxiciclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2,2,2-trifluoroacetato de cis-4-aminociclohexanol (documento WO2004108677): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 409,4$ .

**Ejemplo 184:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3S\*,4S\*)-4-fluoropirrolidin-3-il)urea:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (3S\*,4S\*)-terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C HCl (0,12 ml de una sol. 4 M en dioxano, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un polvo blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 398,3$ .

**Ejemplo 185:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3R\*,4S\*)-4-fluoropirrolidin-3-il)urea:**

20 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), una solución de 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (3S\*,4R\*)-terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se trató gota a gota a 0 °C HCl (0,12 ml de una sol. 4 M en dioxano, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a ta antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un polvo blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 398,3$ .

**Ejemplo 186:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 458,4$ .

**Ejemplo 187:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-bromo-3-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+H]^+ = 475,2$ .

**Ejemplo 188:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 475,2$ .

**Ejemplo 189:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de cis-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 423,4$ .

**Ejemplo 190:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 447,4$ .

**Ejemplo 191:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(p-tolil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 393,3$ .

**Ejemplo 192:****(R)-1-(1-(6-Cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-7-cloro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-6-cloro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 469,3$ .

**Ejemplo 193:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 453,4$ .

**Ejemplo 194:****(R)-1-(2-(4-Bromofenil)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-bromobencil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 517,3$ .

**Ejemplo 195:****(R)-1-(2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-bromobencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 501,2$ .

**Ejemplo 196:****(R)-1-(1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-7-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-6-fluoro-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 453,4$ .

**Ejemplo 197:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-fenilpropil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-fenilpropan-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 429,3$ .

45

**Ejemplo 198:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(difluorometoxi)bencil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2-(difluorometoxi)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 467,3$ .

**Ejemplo 199:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-((dimetilamino)metil)bencil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando dibromhidrato de 1-(2-(aminometil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 458,4$ .

**Ejemplo 200:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-2-metoxi-1-feniletil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-2-metoxi-1-feniletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 201:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-2-metoxi-1-feniletil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-2-metoxi-1-feniletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 202:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-metilbencil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando o-tolilmetanamina: Condiciones de CL-EM 06:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 415,3$ .

**Ejemplo 203:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)urea**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-2-amino-2-feniletanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+H]^+ = 431,3$ .

**Ejemplo 204:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de (S)-1-metoxi-3-fenilpropan-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 459,3$ .

**Ejemplo 205:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 206:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2-morfolinpiridin-3-il)metil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2-morfolinpiridin-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 487,4$ .



**Ejemplo 207:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-clorobencil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2-clorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 435,3$ .

**Ejemplo 208:****(S)-2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fenilpropanamida:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-2-amino-3-fenilpropanamida: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+H]^+ = 458,3$ .

**Ejemplo 209:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1S,2R)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 210:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 427,4$ .

**Ejemplo 211:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-cianobencil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(aminometil)benzonitrilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 426,3$ .

**Ejemplo 212:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 213:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 5-metil-3-fenilisoxazol-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 468,3$ .

**Ejemplo 214:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-morfolin-1-feniletil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 2-morfolin-1-feniletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 500,5$ .

**Ejemplo 215:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-morfolin-2-feniletíl)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 2-morfolin-2-feniletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 500,4$ .

**Ejemplo 216:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)metil)piridin-3-il)metil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2-(((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)metil)piridin-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 528,3$ .

**Ejemplo 217:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de (3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 501,3$ .

**Ejemplo 218:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(isochroman-4-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de isocroman-4-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 443,3$ .

**Ejemplo 219:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM 008 pero con la columna Ascentis Express C18 2,7  $\mu$ m, 2,1x50 mm:  $t_R = 1,19$  min;  $[M+H]^+ = 499,0$ .

**Ejemplo 220:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-bromobencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminociclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 483,2$ .

**Ejemplo 221:****1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-bromobencil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 222:****1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (R)-3-(4-bromobencil)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y (R)-3-(4-bromobencil)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando trans-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 525,2$ .

**Ejemplo 223:****4-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de *cis*-metilo:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-aminociclohexancarboxilato de *cis*-metilo (BioMedChem, 2006, vol. 14, tema 10, pág. 3307-3319): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 451,4$ .

**Ejemplo 224:****4-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de *trans*-metilo:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 4-aminociclohexancarboxilato de *trans*-metilo (BioMedChem, 2006, vol. 14, tema 10, pág. 3307-3319): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 451,4$ .

**Ejemplo 225:****Ácido *trans*-4-(3-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxílico, sal de litio:**

15 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 4-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de *trans*-metilo (29 mg, 0,06 mmol) en 10:1 THF:H<sub>2</sub>O (1,1 ml) se trató gota a gota a *ta* con monohidrato de hidróxido de litio (3,0 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a *ta* durante 2 días antes de concentrarse hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 437,3$ .

**Ejemplo 226:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 441,3$ .

**Ejemplo 227:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 441,4$ .

**Ejemplo 228:****3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de metilo:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 3-aminociclohexancarboxilato de metilo (documento US4407746): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 451,4$ .

**Ejemplo 229:****3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de litio:**

40 En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de 3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexancarboxilato de metilo (35 mg, 0,08 mmol) en 10:1 THF:H<sub>2</sub>O (1,1 ml) se trató gota a gota a *ta* con monohidrato de hidróxido de litio (3,6 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a *ta* durante toda la noche antes de concentrarse hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 437,2$ .

**Ejemplo 230:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-bromo-3-fluorobencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobis[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 501,2$ .

**Ejemplo 231:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 489,2$ .

**Ejemplo 232:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 233:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 453,4$ .

**Ejemplo 234:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 441,3$ .

**Ejemplo 235:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 236:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 459,3$ .

**Ejemplo 237:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 465,3$ .

**Ejemplo 238:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 491,3$ .

**Ejemplo 239:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 479,3$ .

**Ejemplo 240:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 465,3$ .

**Ejemplo 241:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 242:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 417,3$ .

**Ejemplo 243:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil) urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 459,4$ .

**Ejemplo 244:****1-(1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 245:****1-(1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 246:****1-(1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 459,3$ .

**Ejemplo 247:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,5-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 248:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobis(2,2,2)octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 471,4$ .

**Ejemplo 249:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,5-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobis(2,2,2)octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 471,4$ .

**Ejemplo 250:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,5-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 459,3$ .

**Ejemplo 251:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobis(2,2,2)octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 471,4$ .

**Ejemplo 252:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil) urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 459,4$ .

**Ejemplo 253:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 489,3$ .

**Ejemplo 254:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobis(2,2,2)octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 501,2$ .

**Ejemplo 255:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobis(2,2,2)octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 473,3$ .

**Ejemplo 256:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general A, comenzando a partir de (R)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de trans-4-amino-1-metilciclohexanol (documento US6331548B1): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 461,3$ .

**Ejemplo 257:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

10 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 193: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-NA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 50 %, B al 50 %:  $t_R = 4,73$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 453,3$ .

**Ejemplo 258:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

15 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 230: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-NA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 50 %, B al 50 %:  $t_R = 4,93$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 501,2$ .

**Ejemplo 259:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

20 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 248: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-NA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 20 ml/min, A al 35 %, B al 65 %:  $t_R = 3,33$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 260:****1-(1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

25 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 244: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-NA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 50 %, B al 50 %:  $t_R = 6,06$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 261:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

30 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 233: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-NA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 20 ml/min, A al 25 %, B al 75 %:  $t_R = 3,51$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 453,4$ .

**Ejemplo 262:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

35 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 187: Regis (R,R) Whelk-01, 21.1 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie 42499. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 16,93$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 475,2$ .

**Ejemplo 263:****1-(1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

40 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 245: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: AcCN; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 20 %, B al 80 %:  $t_R = 3,35$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 264:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea (ent-1):**

Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 253: ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie ADH0CJ-OL004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 24 ml/min, A al 50 %, B al 50 %;  $t_R = 4,17$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 489,3$ .

**Ejemplo 265:****1-((*R*)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (*R*)-6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-7-fluoro-3-(4-(trifluorometil) bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 465,3$ .

**Ejemplo 266:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 251: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 50 %, B al 50 %;  $t_R = 3,94$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 267:****(*R*)-1-(1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de (*R*)-6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y (*R*)-7-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816): Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 491,3$ .

**Ejemplo 268:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piridin-2-ilmetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando piridin-2-ilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,0,54$  min;  $[M+H]^+ = 402,3$ .

**Ejemplo 269:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de piridin-2-ilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 483,3$ .

**Ejemplo 270:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(*p*-tolil)propan-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 2-(*p*-tolil)propan-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 443,3$ .

**Ejemplo 271:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 1-(4-(difluorometoxi)fenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 481,3$ .

45



**Ejemplo 272:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-((dimetilamino)metil)bencil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(4-(aminometil)fenil)-N,N-dimetilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 458,4$ .

**Ejemplo 273:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 503,3$ .

**Ejemplo 274:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(trifluorometil)fenetil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(2-(trifluorometil)fenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 483,3$ .

**Ejemplo 275:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3,4-dimetilfenetil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 2-(3,4-dimetilfenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 443,4$ .

**Ejemplo 276:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metilbencil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *m*-tolilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 415,3$ .

**Ejemplo 277:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(*p*-tolil)ciclopropil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 1-(*p*-tolil)ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 441,4$ .

**Ejemplo 278:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-fenilciclohexil)metil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1-fenilciclohexil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 483,4$ .

**Ejemplo 279:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenilpropil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-fenilpropan-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

**Ejemplo 280:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piridin-3-il)etil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(piridin-3-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 416,3$ .

**Ejemplo 281:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-2-hidroxi-2-feniletil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-2-amino-1-feniletanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 431,3$ .

**Ejemplo 282:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-il)metil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 444,4$ .

**Ejemplo 283:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 1-(3-clorofenil)ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 461,3$ .

**Ejemplo 284:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 467,4$ .

**Ejemplo 285:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(pirazin-2-il)etil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(pirazin-2-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 417,3$ .

**Ejemplo 286:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(indolin-1-il)etil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 2-(indolin-1-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 456,4$ .

**Ejemplo 287:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3-metilpiridin-2-il)metil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (3-metilpiridin-2-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 416,3$ .

**Ejemplo 288:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piridin-4-ilmetil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando piridin-4-ilmetanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 402,3$ .

**Ejemplo 289:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 433,4$ .

**Ejemplo 290:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-2-hidroxi-2-feniletil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-2-amino-1-feniletanol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 431,3$ .

**Ejemplo 291:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 498,2$ .

**Ejemplo 292:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 470,3$ .

**Ejemplo 293:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il)metil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 473,3$ .

**Ejemplo 294:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 497,3$ .

**Ejemplo 295:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(piridin-4-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 416,3$ .

**Ejemplo 296:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(5-metoxipiridin-2-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 446,3$ .

**Ejemplo 297:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 470,4$ .

**Ejemplo 298:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-metil-1H-indazol-3-il)metil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1-metil-1H-indazol-3-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 455,3$ .

**Ejemplo 299:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 459,3$ .

**Ejemplo 300:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3,4-difluorofenil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 2-(3,4-difluorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 451,3$ .

**Ejemplo 301:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(p-tolil)etil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(p-tolil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

**Ejemplo 302:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorofenil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(4-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 303:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,5-diclorobencil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2,5-diclorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 469,3$ .

**Ejemplo 304:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,6-diclorobencil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2,6-diclorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 469,2$ .

**Ejemplo 305:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 455,4$ .

**Ejemplo 306:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,5-dimetilfenil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(2,5-dimetilfenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 443,3$ .

**Ejemplo 307:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,3-diclorobencil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (2,3-diclorofenil)metanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 469,3$ .

**Ejemplo 308:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea (ent-1):**

15 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 226: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 5,25$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 441,4$ .

**Ejemplo 309:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

20 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 167: ChiralPak, IA 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 5,45$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 427,3$ .

**Ejemplo 310:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

25 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 210: Regis (R,R) Whelk-01, 21.1 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie 42499. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 20 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 21,10$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 427,3$ .

**Ejemplo 311:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea (ent-1):**

30 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 234: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 6,06$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 441,3$ .

**Ejemplo 312:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie ADH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 3,46$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 481,3$ .

**Ejemplo 313:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

40 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 188: ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie ADH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 80 %, B al 20 %:  $t_R = 12,92$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 475,2$ .

**Ejemplo 314:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **F**, comenzando a partir de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y usando diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 431,3$ .

**Ejemplo 315:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(piridin-3-il)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **F**, comenzando a partir de piridin-3-amina y usando diclorhidrato de (R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 388,3$ .

**Ejemplo 316:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

15 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 235: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 80 %, B al 20 %:  $t_R = 6,23$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 317:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea (ent-2):**

20 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 231: ChiralPak IE, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IE00CJ-QC002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 13,35$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 489,2$ .

**Ejemplo 318:****1-(1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de la mezcla de 7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 4,71$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 319:****1-(1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816) seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 50 %, B al 50 %:  $t_R = 3,48$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 320:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 433,4$ .

**Ejemplo 321:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 433,3$ .

**Ejemplo 322:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(4-bromofenil)etil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(4-bromofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 493,3$ .

**Ejemplo 323:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(3-metoxifenil)etil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(3-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 324:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(3-clorofenil)etil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(3-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 325:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(3-clorofenil)etil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(3-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 326:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(2-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 327:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(2-metoxifenil)etil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(2-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 328:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(4-clorofenil)etil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(4-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 329:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(4-clorofenil)etil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(4-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 330:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 331:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(4-bromofenil)etil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(4-bromofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 493,2$ .

**Ejemplo 332:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 333:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(p-tolil)etil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-(p-tolil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

**Ejemplo 334:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 427,4$ .

**Ejemplo 335:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-fenilbutil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-fenilbutan-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 443,4$ .

**Ejemplo 336:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-(4-metoxifenil)etil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-(4-metoxifenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 337:****4-((S)-1-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)etil)benzoato de metilo:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-4-(1-aminoetil)benzoato de metilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 473,4$ .

**Ejemplo 338:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 1-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 461,3$ .



**Ejemplo 339:****(S)-2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-2-fenilacetamida:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-2-amino-2-fenilacetamida: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 444,3$ .

**Ejemplo 340:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(4-bromofenil)ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 505,2$ .

**Ejemplo 341:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(4-fluorofenil)ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 342:****4-(1-(3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 485,3$ .

**Ejemplo 343:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxi-1-fenilpropil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 3-amino-3-fenilpropan-1-ol: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 344:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-fenilpropil)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-fenilpropan-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 429,3$ .

**Ejemplo 345:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-fenilpropil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-fenilpropan-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

**Ejemplo 346:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 471,4$ .

**Ejemplo 347:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-ciclohexiletal)urea:**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (S)-1-ciclohexiletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 421,4$ .

**Ejemplo 348:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 487,3$ .

**Ejemplo 349:****1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-1-feniletil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando (R)-1-feniletanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 415,3$ .

**Ejemplo 350:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-fenilpropan-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 429,4$ .

**Ejemplo 351:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenilciclopropil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 1-fenilciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 427,3$ .

**Ejemplo 352:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(4-clorofenil)propan-2-amina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 463,3$ .

**Ejemplo 353:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(m-tolil)propan-2-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2-(m-tolil)propan-2-amina: Condiciones de CL-EM 008b:  $t_R = 1,44$  min;  $[M+H]^+ = 443,07$ .

**Ejemplo 354:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(m-tolil)ciclopropil)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(m-tolil)ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 441,3$ .

**Ejemplo 355:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 461,3$ .

**Ejemplo 356:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 247: ChiralCel AZ-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie AZH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 18 ml/min, A al 60 %, B al 40 %:  $t_R = 4,69$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 445,3$ .

**Ejemplo 357:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 249: ChiralCel AZ-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie AZH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 50 ml/min, A al 50 %, B al 50 %:  $t_R = 3,41$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 471,4$ .

**Ejemplo 358:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanamina seguido por purificación por HPLC preparativa. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 495,3$ .

**Ejemplo 359:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 240: ChiralPak IE, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IE00CJ-QC002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 85 %, B al 15 %:  $t_R = 10,23$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 465,3$ .

**Ejemplo 360:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*S*)-1-(3-clorofenil)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (*S*)-1-(3-clorofenil)etanamina: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 449,3$ .

**Ejemplo 361:****1-(1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobencil[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816) seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak AZ-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie AZH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 20 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 3,56$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 509,3$ .

**Ejemplo 362:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 4-aminobencil[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816) seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralCel AZ-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie AZH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 20 ml/min, A al 50 %, B al 50 %:  $t_R = 3,41$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 491,3$ .

45

**Ejemplo 363:****1-(1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 6-fluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak AZ-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie AZH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 18 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 10,08$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 483,3$ .

**10 Ejemplo 364:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-(fluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 411,3$ .

**15 Ejemplo 365:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 232: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IA00CJ-PA004. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH. Flujo: 20 ml/min, A al 80 %, B al 20 %:  $t_R = 7,84$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**20 Ejemplo 366:****1-(2-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak AZ-H, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie AZH0CJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 3,79$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 463,4$ .

**Ejemplo 367:****30 1-(2-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816) seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 70 %, B al 30 %:  $t_R = 3,33$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 489,5$ .

**Ejemplo 368:****1-(2-(4-Etilfenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

40 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(4-etilbencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(4-etilbencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 7,29$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 425,5$ .

**45 Ejemplo 369:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

50 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-(difluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: (*R,R*)Whelk-01, 21,1 x 250 mm, 5 µm, número de serie 3160901. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 85 %, B al 15 %:  $t_R = 16,81$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;

[M+H]<sup>+</sup> = 429,4.

**Ejemplo 370:**

**1-(1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

5 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 244: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IA00CJ-NA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 50 %, B al 50 %: t<sub>R</sub> = 10,77 min. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 445,4.

**Ejemplo 371:**

**1-(1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de mezcla de 7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 70 %, B al 30 %: t<sub>R</sub> = 5,29 min. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 445,4.

15 **Ejemplo 372:**

**1-(1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-2):**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816) seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 50 %, B al 50 %: t<sub>R</sub> = 3,94 min. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 471,5.

**Ejemplo 373:**

25 **1-(2-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(6-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2] octan-1-il)urea (ent-2):**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (Helvetica Chimica Acta, vol. 62, 1979, 2802-2816) seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 70 %, B al 30 %: t<sub>R</sub> = 3,88 min. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+H]<sup>+</sup> = 489,5.

**Ejemplo 374:**

**1-(2-(4-Etilfenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

35 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(4-etilbencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(4-etilbencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 90 %, B al 10 %: t<sub>R</sub> = 8,85 min. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup> = 425,5.

40 **Ejemplo 375:**

**1-(2-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil) urea (ent-1):**

45 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 90 %, B al 10 %: t<sub>R</sub> = 12,07 min. Condiciones de CL-EM TFA: t<sub>R</sub> = 0,66 min; [M+H]<sup>+</sup> = 463,4.

**Ejemplo 376:****1-(2-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-2):**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 3-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QJ002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 23 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 14,23$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 463,4$ .

**10 Ejemplo 377:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (5-isopropilisoxazol-3-il)metanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,0,77$  min;  $[M+H]^+ = 434,5$ .

**15 Ejemplo 378:****3-(3-((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fenilpropanoato de (*R*)-*terc*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 3-amino-3-fenilpropanoato de (*R*)-*terc*-butilo. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,0,92$  min;  $[M+H]^+ = 515,5$ .

**20 Ejemplo 379:****clorhidrato de (*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(isoxazol-3-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **C**, comenzando a partir de diclorhidrato de (*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando isoxazol-3-amina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 378,4$ .

**Ejemplo 380:****25 1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 432,4$ .

**Ejemplo 381:****30 1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 499,4$ .

**Ejemplo 382:****35 5-(((*R*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 492,6$ .

**40 Ejemplo 383:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((*R*)-1-ciclohexilet)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando (*R*)-1-ciclohexiletanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 421,5$ .

45

**Ejemplo 384:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(isoxazol-3-ilmetil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando isoxazol-3-ilmetanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 392,4$ .

5 **Ejemplo 385:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando (2-metoxipiridin-3-il)metanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 432,5$ .

10 **Ejemplo 386:****1-((*R*)-1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(pirimidin-4-il)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando diclorhidrato de 1-(pirimidin-4-il)etanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,0,60$  min;  $[M+H]^+ = 417,4$ .

15 **Ejemplo 387:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-metoxibencil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando (4-metoxifenil)metanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 431,5$ .

20 **Ejemplo 388:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(dimetilamino)propil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilpropan-1,3-diamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 396,5$ .

25 **Ejemplo 389:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando clorhidrato de 1-(2-clorofenil)ciclopropanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 461,4$ .

30 **Ejemplo 390:****(*R*)-1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)urea:**

En un matraz de fondo redondo secado en llama equipado con una barra magnética de agitación y en atmósfera inerte ( $N_2$ ), una solución de (*R*)-1-(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea (15 mg, 0,04 mmol) en AcCN (0,5 ml) se trató a  $t_a$  con 4-etilmorfolina (0,01 ml, 0,11 mmol), TBTU (11,4 mg, 0,04 mmol) y ácido acético (0,002 ml, 0,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a  $t_a$  antes de concentrarse hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC dio el compuesto del título como espuma de color blanco: Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 465,5$ .

**Ejemplo 391:****1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **B**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etanamina y usando 2-(pirrolidin-1-il)etanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 408,5$ .

**Ejemplo 392:****(R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-bencilurea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (R)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando fenilmetanamina. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 401,4$ .

**Ejemplo 393:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea:**

10 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 443,5$ .

**Ejemplo 394:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea (ent-1):**

15 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 393: ChiralPak AZ-H, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie AZHOCJ-PA001. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 85 %, B al 15 %:  $t_R = 10,90$  min. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 68$  min;  $[M+H]^+ = 443,5$ .

**Ejemplo 395:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(1-(4-metoxifenil)etil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 423,5$ .

**Ejemplo 396:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 3-(4-metoxi-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol. Condiciones de CL-EM TFA:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 423,5$ .

**Ejemplo 397:****(S)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (S)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina. Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+ = 450,4$ .

**Ejemplo 398:****1-(1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-2):**

35 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 245: ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IA00CJ-PD003. Eluyentes: A: AcCN; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 19 ml/min, A al 20 %, B al 80 %:  $t_R = 5,3$  min. Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 471,4$ .

**Ejemplo 399:****1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(trans-4-hidroxiclohexil)urea (ent-1):**

40 Obtenida mediante separación por HPLC quiral preparativa del ejemplo 240: ChiralPak IE, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IE00CJ-QC002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 85 %, B al 15 %:  $t_R = 8,7$  min. Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 465,3$ .



**Ejemplo 400:****1-(2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea (ent-1):**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 3-(4-bromo-3-fluorobencil)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y 3-(4-bromo-3-fluorobencil)-6-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-a]imidazol-1-ona y usando 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5 µm, número de serie IF00CJ-QI002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 90 %, B al 10 %:  $t_R = 9,4$  min. Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 519,3$ .

**10 Ejemplo 401:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 5-metilisoxazol-3-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 392,3$ .

**Ejemplo 402:****15 1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metiltiazol-2-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 5-metiltiazol-2-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 408,3$ .

**Ejemplo 403:****1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 3-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 501,3$ .

**Ejemplo 404:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 483,4$ .

**Ejemplo 405:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 3-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 493,4$ .

**Ejemplo 406:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 483,4$ .

**35 Ejemplo 407:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 495,4$ .

**Ejemplo 408:****40 1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 467,4$ .

**Ejemplo 409:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 454,3$ .

5 **Ejemplo 410:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 471,3$ .

**Ejemplo 411:**10 **1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 454,3$ .

**Ejemplo 412:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+H]^+ = 453,3$ .

**Ejemplo 413:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 537,3$ .

**Ejemplo 414:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 433,4$ .

**Ejemplo 415:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-bencil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

30 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-bencil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 467,4$ .

**Ejemplo 416:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

35 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 405,3$ .

**Ejemplo 417:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-etil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 405,3$ .

**Ejemplo 418:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

40 Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 391,3$ .

**Ejemplo 419:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 483,4$ .

5 **Ejemplo 420:****1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 467,4$ .

**Ejemplo 421:**10 **1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **G**, comenzando a partir de 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etan-1-amina y usando 1-(2-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+H]^+ = 483,4$ .

**Ejemplo 422:****1-(2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)urea:**

15 Siguiendo el procedimiento general **F**, comenzando a partir de 2-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-amina y usando 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 445,4$ .

**Ejemplo 423:****(*R*)-1-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((4-(1,1-difluoroetil)oxazol-2-il)metil)urea:**

20 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de (*R*)-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando (4-(1,1-difluoroetil)oxazol-2-il)metanamina: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 456,3$ .

**Ejemplo 424:****1-(1-(6-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

25 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 6-bromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y 7-bromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona, y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 487,3$ .

**Ejemplo 425:****1-(1-(5,6-dibromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea (ent-1):**

30 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de 6,7-dibromo-3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazo[1,5-*a*]imidazol-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol seguido por separación por HPLC quiral preparativa: ChiralPak IF, 20 x 250 mm, 5  $\mu$ m, número de serie IF00CJ-QI002. Eluyentes: A: heptano; B: EtOH con DEA al 0,1 %. Flujo: 16 ml/min, A al 65 %, B al 35 %:  $t_R = 5,6$  min. Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 565,2$ .

35 **Ejemplo 426:****1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(7*H*-purin-8-il)etil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidro-6*H*-imidazo[5,1-*f*]purin-6-ona y 6-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*e*]purin-8-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 411,3$ .

40 **Ejemplo 427:****1-(1-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 6-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-8*H*-imidazo[5',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-8-ona y 8-(4-metoxibencil)-7,8-dihidro-6*H*-imidazo[1',5':1,2]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+H]^+ = 410,4$ .

**Ejemplo 428:****1-(1-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea:**

5 Siguiendo el procedimiento general **A**, comenzando a partir de una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-1,2-dihidro-3*H*-imidazo[5',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]piridin-3-ona y 3-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1',5':1,2]imidazo[4,5-*c*]piridin-1-ona y usando *trans*-4-aminociclohexanol: Condiciones de CL-EM FA2:  $t_R = 0,44$  min;  $[M+H]^+ = 410,3$ .

**II. Ensayos biológicos** Ensayo *in vitro*

La actividad agonista del receptor de ALX de los compuestos de fórmula (I) se determina de conformidad con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento Experimental:**10 Mediciones de calcio intracelular:**

15 Las células que expresan el receptor de ALX humano recombinante y la proteína G  $G\alpha_{16}$  (HEK293-hALXR- $G\alpha_{16}$ ) se cultivaron hasta 80 % de confluencia en Medio de Crecimiento (GM, por sus siglas en inglés). Las células se desprendieron de los platos de cultivo con un buffer de disociación de células (Invitrogen, 13151-014), y se recolectaron por centrifugación a 1'000 rpm a  $t_a$  durante 5 min en Buffer de Ensayo (AB, por sus siglas en inglés) (partes iguales de Hank's BSS (Gibco, 14065-049) y DMEM sin Phenol Red (Gibco, 11880-028)). Después de 20 60 min de incubación a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 % en AB suplementado con 1  $\mu$ M Fluo-4 (AM) (Invitrogen, F14202) y HEPES 20 mM (Gibco, 15630-056), las células se lavaron y se volvieron a suspender en AB. A continuación, se sembraron en placas de ensayo de FLIPR de 384 pocillos (Greiner, 781091) a 50.000 células en 70  $\mu$ l por pocillo y sedimentaron por centrifugación a 1.000 rpm durante 1 min. Las soluciones iniciales de los compuestos de ensayo se llevaron a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en forma seriada en AB hasta las 25 concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de activación. WKYMVm (Phoenix Peptides) se utilizó como un agonista de referencia. Se puso en funcionamiento un instrumento A FLIPR Tetra (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones estándares del fabricante, agregando 4  $\mu$ l de compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y se diluyó con anterioridad al experimento en buffer de ensayo para obtener la concentración final deseada. Los cambios en la fluorescencia se monitorearon antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a  $\lambda_{ex}=488$  nm y  $\lambda_{em}=540$  nm. Los valores pico de emisión por arriba del nivel basal después de la adición de los compuestos fueron exportados después de la sustracción de la línea basal. Los valores fueron normalizados hasta un control de alto nivel (compuesto WKYMVm, concentración final 10 nM) después de la sustracción del valor de línea basal (adición de AB).

30 Las actividades agonistas con respecto al receptor de ALX (valores de CE<sub>50</sub>) de los compuestos ejemplificados se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Compuesto	CE <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	CE <sub>50</sub> [nM]	Compuesto	CE <sub>50</sub> [nM]
Ejemplo 1	152	Ejemplo 144	947	Ejemplo 287	92
Ejemplo 2	81	Ejemplo 145	62	Ejemplo 288	853
Ejemplo 3	119	Ejemplo 146	512	Ejemplo 289	59
Ejemplo 4	7,8	Ejemplo 147	493	Ejemplo 290	37
Ejemplo 5	602	Ejemplo 148	18	Ejemplo 291	439
Ejemplo 6	378	Ejemplo 149	168	Ejemplo 292	81
Ejemplo 7	315	Ejemplo 150	209	Ejemplo 293	168
Ejemplo 8	593	Ejemplo 151	572	Ejemplo 294	7,6
Ejemplo 9	450	Ejemplo 152	6,2	Ejemplo 295	645
Ejemplo 10	113	Ejemplo 153	8,7	Ejemplo 296	227

ES 2 641 172 T3

(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b> <b>[nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b> <b>[nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b> <b>[nM]</b>
Ejemplo 11	<b>62</b>	Ejemplo 154	<b>6,8</b>	Ejemplo 297	<b>217</b>
Ejemplo 12	<b>45</b>	Ejemplo 155	<b>489</b>	Ejemplo 298	<b>203</b>
Ejemplo 13	<b>27</b>	Ejemplo 156	<b>94</b>	Ejemplo 299	<b>167</b>
Ejemplo 14	<b>38</b>	Ejemplo 157	<b>187</b>	Ejemplo 300	<b>82</b>
Ejemplo 15	<b>59</b>	Ejemplo 158	<b>158</b>	Ejemplo 301	<b>66</b>
Ejemplo 16	<b>112</b>	Ejemplo 159	<b>876</b>	Ejemplo 302	<b>129</b>
Ejemplo 17	<b>47</b>	Ejemplo 160	<b>151</b>	Ejemplo 303	<b>426</b>
Ejemplo 18	<b>29</b>	Ejemplo 161	<b>0,6</b>	Ejemplo 304	<b>141</b>
Ejemplo 19	<b>600</b>	Ejemplo 162	<b>866</b>	Ejemplo 305	<b>80</b>
Ejemplo 20	<b>712</b>	Ejemplo 163	<b>120</b>	Ejemplo 306	<b>60</b>
Ejemplo 21	<b>29</b>	Ejemplo 164	<b>25</b>	Ejemplo 307	<b>50</b>
Ejemplo 22	<b>85</b>	Ejemplo 165	<b>27</b>	Ejemplo 308	<b>2,7</b>
Ejemplo 23	<b>124</b>	Ejemplo 166	<b>2,1</b>	Ejemplo 309	<b>3,7</b>
Ejemplo 24	<b>24</b>	Ejemplo 167	<b>9,5</b>	Ejemplo 310	<b>3,3</b>
Ejemplo 25	<b>9,7</b>	Ejemplo 168	<b>87</b>	Ejemplo 311	<b>3,6</b>
Ejemplo 26	<b>109</b>	Ejemplo 169	<b>51</b>	Ejemplo 312	<b>22</b>
Ejemplo 27	<b>26</b>	Ejemplo 170	<b>76</b>	Ejemplo 313	<b>2,4</b>
Ejemplo 28	<b>9,2</b>	Ejemplo 171	<b>38</b>	Ejemplo 314	<b>14</b>
Ejemplo 29	<b>56</b>	Ejemplo 172	<b>15</b>	Ejemplo 315	<b>299</b>
Ejemplo 30	<b>26</b>	Ejemplo 173	<b>3,1</b>	Ejemplo 316	<b>3,2</b>
Ejemplo 31	<b>26</b>	Ejemplo 174	<b>288</b>	Ejemplo 317	<b>5,7</b>
Ejemplo 32	<b>13</b>	Ejemplo 175	<b>209</b>	Ejemplo 318	<b>1,2</b>
Ejemplo 33	<b>130</b>	Ejemplo 176	<b>58</b>	Ejemplo 319	<b>1,0</b>
Ejemplo 34	<b>42</b>	Ejemplo 177	<b>247</b>	Ejemplo 320	<b>185</b>
Ejemplo 35	<b>5,4</b>	Ejemplo 178	<b>699</b>	Ejemplo 321	<b>128</b>
Ejemplo 36	<b>1,0</b>	Ejemplo 179	<b>1,1</b>	Ejemplo 322	<b>585</b>
Ejemplo 37	<b>27</b>	Ejemplo 180	<b>59</b>	Ejemplo 323	<b>44</b>
Ejemplo 38	<b>198</b>	Ejemplo 181	<b>88</b>	Ejemplo 324	<b>712</b>
Ejemplo 39	<b>516</b>	Ejemplo 182	<b>40</b>	Ejemplo 325	<b>186</b>
Ejemplo 40	<b>62</b>	Ejemplo 183	<b>58</b>	Ejemplo 326	<b>46</b>
Ejemplo 41	<b>776</b>	Ejemplo 184	<b>829</b>	Ejemplo 327	<b>310</b>

ES 2 641 172 T3

(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>
Ejemplo 42	<b>814</b>	Ejemplo 185	<b>143</b>	Ejemplo 328	<b>152</b>
Ejemplo 43	<b>611</b>	Ejemplo 186	<b>29</b>	Ejemplo 329	<b>285</b>
Ejemplo 44	<b>466</b>	Ejemplo 187	<b>8,1</b>	Ejemplo 330	<b>205</b>
Ejemplo 45	<b>760</b>	Ejemplo 188	<b>3,7</b>	Ejemplo 331	<b>146</b>
Ejemplo 46	<b>601</b>	Ejemplo 189	<b>19</b>	Ejemplo 332	<b>101</b>
Ejemplo 47	<b>137</b>	Ejemplo 190	<b>19</b>	Ejemplo 333	<b>105</b>
Ejemplo 48	<b>1010</b>	Ejemplo 191	<b>31</b>	Ejemplo 334	<b>111</b>
Ejemplo 49	<b>85</b>	Ejemplo 192	<b>0,1</b>	Ejemplo 335	<b>372</b>
Ejemplo 50	<b>136</b>	Ejemplo 193	<b>1,8</b>	Ejemplo 336	<b>248</b>
Ejemplo 51	<b>990</b>	Ejemplo 194	<b>1,9</b>	Ejemplo 337	<b>380</b>
Ejemplo 52	<b>221</b>	Ejemplo 195	<b>1,1</b>	Ejemplo 338	<b>36</b>
Ejemplo 53	<b>539</b>	Ejemplo 196	<b>0,8</b>	Ejemplo 339	<b>39</b>
Ejemplo 54	<b>987</b>	Ejemplo 197	<b>50</b>	Ejemplo 340	<b>268</b>
Ejemplo 55	<b>137</b>	Ejemplo 198	<b>299</b>	Ejemplo 341	<b>397</b>
Ejemplo 56	<b>109</b>	Ejemplo 199	<b>81</b>	Ejemplo 342	<b>277</b>
Ejemplo 57	<b>82</b>	Ejemplo 200	<b>53</b>	Ejemplo 343	<b>40</b>
Ejemplo 58	<b>23</b>	Ejemplo 201	<b>54</b>	Ejemplo 344	<b>167</b>
Ejemplo 59	<b>316</b>	Ejemplo 202	<b>602</b>	Ejemplo 345	<b>127</b>
Ejemplo 60	<b>161</b>	Ejemplo 203	<b>176</b>	Ejemplo 346	<b>56</b>
Ejemplo 61	<b>239</b>	Ejemplo 204	<b>5,0</b>	Ejemplo 347	<b>365</b>
Ejemplo 62	<b>48</b>	Ejemplo 205	<b>62</b>	Ejemplo 348	<b>26</b>
Ejemplo 63	<b>105</b>	Ejemplo 206	<b>144</b>	Ejemplo 349	<b>287</b>
Ejemplo 64	<b>51</b>	Ejemplo 207	<b>835</b>	Ejemplo 350	<b>288</b>
Ejemplo 65	<b>290</b>	Ejemplo 208	<b>21</b>	Ejemplo 351	<b>350</b>
Ejemplo 66	<b>438</b>	Ejemplo 209	<b>1,5</b>	Ejemplo 352	<b>372</b>
Ejemplo 67	<b>415</b>	Ejemplo 210	<b>1,9</b>	Ejemplo 353	<b>461</b>
Ejemplo 68	<b>217</b>	Ejemplo 211	<b>167</b>	Ejemplo 354	<b>144</b>
Ejemplo 69	<b>637</b>	Ejemplo 212	<b>2,8</b>	Ejemplo 355	<b>157</b>
Ejemplo 70	<b>17</b>	Ejemplo 213	<b>53</b>	Ejemplo 356	<b>5,5</b>
Ejemplo 71	<b>53</b>	Ejemplo 214	<b>28</b>	Ejemplo 357	<b>1,0</b>
Ejemplo 72	<b>67</b>	Ejemplo 215	<b>8,9</b>	Ejemplo 358	<b>176</b>
Ejemplo 73	<b>99</b>	Ejemplo 216	<b>2,1</b>	Ejemplo 359	<b>19</b>

ES 2 641 172 T3

(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>
Ejemplo 74	<b>13</b>	Ejemplo 217	<b>19</b>	Ejemplo 360	<b>561</b>
Ejemplo 75	<b>41</b>	Ejemplo 218	<b>34</b>	Ejemplo 361	<b>3,9</b>
Ejemplo 76	<b>540</b>	Ejemplo 219	<b>14</b>	Ejemplo 362	<b>27</b>
Ejemplo 77	<b>203</b>	Ejemplo 220	<b>4,9</b>	Ejemplo 363	<b>5,6</b>
Ejemplo 78	<b>693</b>	Ejemplo 221	<b>4,0</b>	Ejemplo 364	<b>10</b>
Ejemplo 79	<b>707</b>	Ejemplo 222	<b>7,8</b>	Ejemplo 365	<b>1,7</b>
Ejemplo 80	<b>172</b>	Ejemplo 223	<b>178</b>	Ejemplo 366	<b>0,4</b>
Ejemplo 81	<b>1,4</b>	Ejemplo 224	<b>8,2</b>	Ejemplo 367	<b>0,1</b>
Ejemplo 82	<b>2,3</b>	Ejemplo 225	<b>48</b>	Ejemplo 368	<b>1,8</b>
Ejemplo 83	<b>1,7</b>	Ejemplo 226	<b>6,6</b>	Ejemplo 369	<b>7,2</b>
Ejemplo 84	<b>11</b>	Ejemplo 227	<b>97</b>	Ejemplo 370	<b>717</b>
Ejemplo 85	<b>1,6</b>	Ejemplo 228	<b>11</b>	Ejemplo 371	<b>250</b>
Ejemplo 86	<b>400</b>	Ejemplo 229	<b>94</b>	Ejemplo 372	<b>769</b>
Ejemplo 87	<b>14</b>	Ejemplo 230	<b>21</b>	Ejemplo 373	<b>107</b>
Ejemplo 88	<b>101</b>	Ejemplo 231	<b>5,2</b>	Ejemplo 374	<b>597</b>
Ejemplo 89	<b>15</b>	Ejemplo 232	<b>2,6</b>	Ejemplo 375	<b>0,4</b>
Ejemplo 90	<b>23</b>	Ejemplo 233	<b>3,7</b>	Ejemplo 376	<b>67</b>
Ejemplo 91	<b>561</b>	Ejemplo 234	<b>5,1</b>	Ejemplo 377	<b>1630</b>
Ejemplo 92	<b>48</b>	Ejemplo 235	<b>3,2</b>	Ejemplo 378	<b>1470</b>
Ejemplo 93	<b>16</b>	Ejemplo 236	<b>3,5</b>	Ejemplo 379	<b>1090</b>
Ejemplo 94	<b>570</b>	Ejemplo 237	<b>36</b>	Ejemplo 380	<b>1090</b>
Ejemplo 95	<b>195</b>	Ejemplo 238	<b>36</b>	Ejemplo 381	<b>1170</b>
Ejemplo 96	<b>152</b>	Ejemplo 239	<b>77</b>	Ejemplo 382	<b>1900</b>
Ejemplo 97	<b>124</b>	Ejemplo 240	<b>12</b>	Ejemplo 383	<b>1780</b>
Ejemplo 98	<b>432</b>	Ejemplo 241	<b>138</b>	Ejemplo 384	<b>1220</b>
Ejemplo 99	<b>57</b>	Ejemplo 242	<b>70</b>	Ejemplo 385	<b>1030</b>
Ejemplo 100	<b>87</b>	Ejemplo 243	<b>155</b>	Ejemplo 386	<b>1240</b>
Ejemplo 101	<b>113</b>	Ejemplo 244	<b>1,1</b>	Ejemplo 387	<b>1370</b>
Ejemplo 102	<b>376</b>	Ejemplo 245	<b>4,1</b>	Ejemplo 388	<b>1070</b>
Ejemplo 103	<b>309</b>	Ejemplo 246	<b>1,8</b>	Ejemplo 389	<b>1170</b>
Ejemplo 104	<b>257</b>	Ejemplo 247	<b>10</b>	Ejemplo 390	<b>2680</b>
Ejemplo 105	<b>14</b>	Ejemplo 248	<b>4,5</b>	Ejemplo 391	<b>2720</b>

# ES 2 641 172 T3

(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> [nM]</b>
Ejemplo 106	<b>538</b>	Ejemplo 249	<b>4,2</b>	Ejemplo 392	<b>2410</b>
Ejemplo 107	<b>6,0</b>	Ejemplo 250	<b>7,2</b>	Ejemplo 393	<b>3,9</b>
Ejemplo 108	<b>52</b>	Ejemplo 251	<b>6,6</b>	Ejemplo 394	<b>4,7</b>
Ejemplo 109	<b>634</b>	Ejemplo 252	<b>17</b>	Ejemplo 395	<b>6,4</b>
Ejemplo 110	<b>746</b>	Ejemplo 253	<b>25</b>	Ejemplo 396	<b>26</b>
Ejemplo 111	<b>142</b>	Ejemplo 254	<b>21</b>	Ejemplo 397	<b>808</b>
Ejemplo 112	<b>109</b>	Ejemplo 255	<b>27</b>	Ejemplo 398	<b>2623</b>
Ejemplo 113	<b>20</b>	Ejemplo 256	<b>13</b>	Ejemplo 399	<b>1703</b>
Ejemplo 114	<b>190</b>	Ejemplo 257	<b>2,0</b>	Ejemplo 400	<b>2,6</b>
Ejemplo 115	<b>143</b>	Ejemplo 258	<b>40</b>	Ejemplo 401	<b>372</b>
Ejemplo 116	<b>63</b>	Ejemplo 259	<b>0,5</b>	Ejemplo 402	<b>784</b>
Ejemplo 117	<b>62</b>	Ejemplo 260	<b>0,4</b>	Ejemplo 403	<b>118</b>
Ejemplo 118	<b>25</b>	Ejemplo 261	<b>3,2</b>	Ejemplo 404	<b>158</b>
Ejemplo 119	<b>539</b>	Ejemplo 262	<b>11</b>	Ejemplo 405	<b>32</b>
Ejemplo 120	<b>57</b>	Ejemplo 263	<b>1,4</b>	Ejemplo 406	<b>182</b>
Ejemplo 121	<b>704</b>	Ejemplo 264	<b>9,0</b>	Ejemplo 407	<b>156</b>
Ejemplo 122	<b>59</b>	Ejemplo 265	<b>4,7</b>	Ejemplo 408	<b>20</b>
Ejemplo 123	<b>44</b>	Ejemplo 266	<b>3,3</b>	Ejemplo 409	<b>362</b>
Ejemplo 124	<b>174</b>	Ejemplo 267	<b>14</b>	Ejemplo 410	<b>45</b>
Ejemplo 125	<b>82</b>	Ejemplo 268	<b>659</b>	Ejemplo 411	<b>56</b>
Ejemplo 126	<b>601</b>	Ejemplo 269	<b>471</b>	Ejemplo 412	<b>157</b>
Ejemplo 127	<b>246</b>	Ejemplo 270	<b>225</b>	Ejemplo 413	<b>153</b>
Ejemplo 128	<b>308</b>	Ejemplo 271	<b>120</b>	Ejemplo 414	<b>30</b>
Ejemplo 129	<b>279</b>	Ejemplo 272	<b>339</b>	Ejemplo 415	<b>101</b>
Ejemplo 130	<b>1059</b>	Ejemplo 273	<b>234</b>	Ejemplo 416	<b>89</b>
Ejemplo 131	<b>15</b>	Ejemplo 274	<b>115</b>	Ejemplo 417	<b>61</b>
Ejemplo 132	<b>23</b>	Ejemplo 275	<b>126</b>	Ejemplo 418	<b>210</b>
Ejemplo 133	<b>3,4</b>	Ejemplo 276	<b>229</b>	Ejemplo 419	<b>56</b>
Ejemplo 134	<b>107</b>	Ejemplo 277	<b>82</b>	Ejemplo 420	<b>207</b>
Ejemplo 135	<b>333</b>	Ejemplo 278	<b>51</b>	Ejemplo 421	<b>46</b>
Ejemplo 136	<b>387</b>	Ejemplo 279	<b>40</b>	Ejemplo 422	<b>720</b>
Ejemplo 137	<b>726</b>	Ejemplo 280	<b>250</b>	Ejemplo 423	<b>565</b>



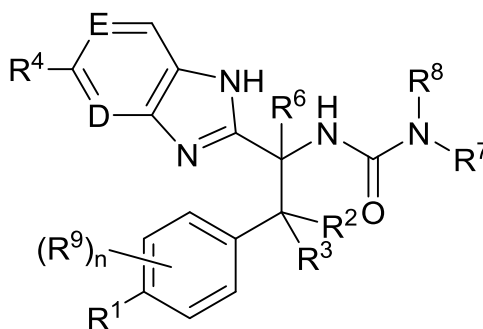
ES 2 641 172 T3

(continuación)

<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b> <b>[nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b> <b>[nM]</b>	<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b> <b>[nM]</b>
Ejemplo 138	<b>789</b>	Ejemplo 281	<b>105</b>	Ejemplo 424	<b>0,8</b>
Ejemplo 139	<b>414</b>	Ejemplo 282	<b>351</b>	Ejemplo 425	<b>119</b>
Ejemplo 140	<b>62</b>	Ejemplo 283	<b>295</b>	Ejemplo 426	<b>374</b>
Ejemplo 141	<b>834</b>	Ejemplo 284	<b>353</b>	Ejemplo 427	<b>604</b>
Ejemplo 142	<b>306</b>	Ejemplo 285	<b>284</b>	Ejemplo 428	<b>299</b>
Ejemplo 143	<b>108</b>	Ejemplo 286	<b>102</b>		

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 en la que

**n** representa 0, 1, 2, 3, o 4;

**D** representa =N- o =C(R<sup>5</sup>)-;

**E** representa =N- o =C(R<sup>4A</sup>)-;

**R<sup>9</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

10 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno;

**R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno o metilo; o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) monocíclico;

**R<sup>4</sup>** y **R<sup>4A</sup>** representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, nitro o halógeno;

15 **R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o halógeno;

**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

**R<sup>8</sup>** representa

20 • un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -COR<sup>10</sup>, y fenilo el cual está sin sustituir o está mono- o disustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, o -COOR<sup>11</sup>;

25 • un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; mono- sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo, fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico o -COOR<sup>11</sup>; mono- o disustituido en un átomo de carbono con flúor o oxo; o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido con metilo;

• un grupo cicloalqueno(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico;

30 • un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado o un grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado, dichos grupos están independientemente sin sustituir o mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hidroxi;

• un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

35 • un grupo heteroarilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, heteroarilo, bencilo y fenilo monocíclicos sin sustituir, en el que el fenilo está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;

• un grupo alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>); o

40 • un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **X**; mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o di-sustituido con un grupo heterociclilo monocíclico y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxilo, dimetilamino, -COOR<sup>11</sup> o -CONH<sub>2</sub>;

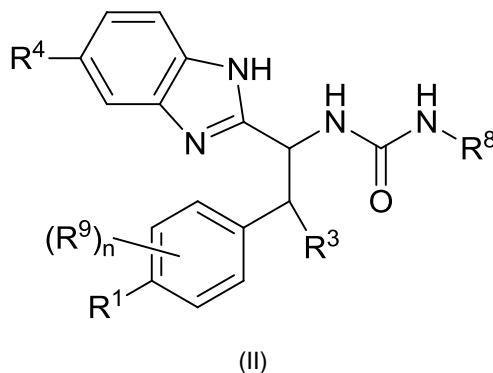
**Y** representa

45 ○ un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, grupo que está sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo o fenilo;

○ un grupo heterociclilo monocíclico, grupo que está sin sustituir o está mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o -COOR<sup>11</sup>;

○ un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado o un grupo heteroarilo bicíclico parcialmente saturado;

- 5           o un grupo arilo, grupo que está sin sustituir o mono-, di-, tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, -COOR<sup>11</sup> y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o un grupo benzo[d][1,3]dioxolilo; o
- 10           o un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 10           o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; o mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo o -COOR<sup>11</sup>;
- R<sup>10</sup> representa hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o amino; y
- R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 15           o una sal de tal compuesto.
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o una sal de tal compuesto.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que R<sup>2</sup> representa hidrógeno; o una sal de tal compuesto.
- 20           4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, y -CONH<sub>2</sub>; o una sal de tal compuesto.
- 25           5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula (II),



- 30           en la que
- n representa 0, 1, o 2;
- R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;
- R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o halógeno;
- R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo;
- 35           R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano o halógeno;
- R<sup>8</sup> representa
- un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor y -COR<sup>10</sup>, en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) monocíclico o bicíclico se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo;
  - un grupo heterociclilo mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir; mono-sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico; o mono- o di-sustituido en un átomo de carbono con flúor; en el que el grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo y 1-azabiciclo[2.2.2]octilo;
  - un grupo arilo bicíclico parcialmente saturado, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 40
- 45

• un grupo heteroarilo monocíclico el cual está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico y fenilo; en el que el grupo heteroarilo monocíclico se selecciona entre isoxazolilo y pirazolilo; o

5 • un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o di-sustituido con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o -CONH<sub>2</sub>;

**Y** representa

10 ○ un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o

15 ○ un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

**R**<sup>10</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o amino;

o una sal de tal compuesto.

20 6. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 5, en la que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno o halógeno;

o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en la que

25 **R**<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) mono- o bicíclico, grupo que está sin sustituir o está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, y -CONH<sub>2</sub>;

o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en la que

30 **R**<sup>8</sup> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) el cual está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo **X** y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**; o di-sustituido con un morfolinilo y un sustituyente seleccionado del grupo **Y**;

en el que

**X** representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo o -CONH<sub>2</sub>; y

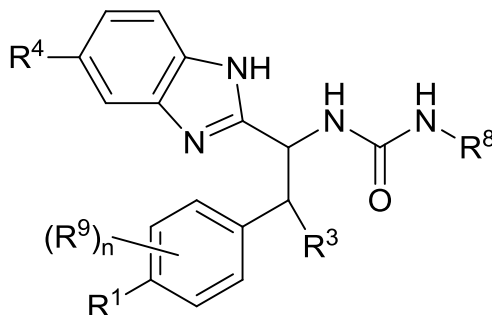
**Y** representa

35 ○ un grupo fenilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heterociclilo monocíclico-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilo monocíclico -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, halógeno, y bis-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o

40 ○ un grupo heteroarilo, grupo que está sin sustituir o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) monocíclico, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), halógeno, heterociclilo monocíclico y fenilo el cual está sin sustituir o mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es también un compuesto de fórmula (V),



45

(V)

en la que

n representa 0, 1 o 2;

R<sup>9</sup> representa metilo o flúor;5 R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, cloro o bromo;R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo;R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, flúor, cloro o bromo; yR<sup>8</sup> representa 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexilo, 4-hidroximetil-ciclohexilo, 4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o 4-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo;

10 o una sal de tal compuesto.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopent-3-en-1-il)urea;  
 15 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4,4-difluorociclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclohexilurea;  
 (1R\*,2S\*)-2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxamida;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2S\*)-2-hidroxiciclohexil)urea;  
 20 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea;  
 2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de (1R\*,2S\*)-etilo;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea;  
 (R)-1-(2-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)encil)-3-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea;  
 25 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2S\*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,2R\*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxiciclohexil)urea;  
 30 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(isopropoximetil)encil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(morfolinometil)encil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(hidroximetil)ciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-ciclopentilurea;  
 35 1-(2-(4-Bromofenil)-1-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-1-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea;  
 40 1-((R)-1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(ciclopentilmetil)urea;  
 3-3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;  
 45 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenetilpiperidin-4-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-(2-hidroxi-etil)ciclohexil)urea; 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)urea;  
 3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 50 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-piperidin-3-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-piperidin-3-il)urea;  
 1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3-((R)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)urea;  
 1-((R)-1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 55 (R)-1-(1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea;  
 1-((R)-1-(6-Ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea;  
 (1R\*,2R\*)-etil-2-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3S\*,4R\*)-3-fluoropiperidin-4-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3S\*,4S\*)-3-fluoropiperidin-4-il)urea;  
 60 (R)-1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1R\*,3S\*)-3-hidroxiciclohexil)urea;

- 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S\*,3S\*)-3-hidroxiciclopentil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-((R)-1-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
5 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
10 1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(*p*-tolil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
(R)-1-(1-(6-Cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
(R)-1-(2-(4-Bromofenil)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
(R)-1-(2-(4-Bromofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
15 (R)-1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]odan-1-il)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-fenilpropil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-metoxi-3-fenilpropan-2-il)urea;  
(S)-2-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-3-fenilpropanamida;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)urea;  
20 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-morfolin-1-feniletil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-morfolin-2-feniletil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((2-(((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)metil)piridin-3-  
25 il)metil)urea;  
(R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(isocroman-4-il)urea;  
(R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil)urea;  
(R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromofenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]odan-1-il)urea;  
30 1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-((R)-2-(4-Bromofenil)-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
4-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de *trans*-metilo;  
Ácido *trans*-4-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxílico; 1-(1-(1H-  
35 Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
3-(3-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)ciclohexanocarboxilato de metilo;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
40 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
45 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
50 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
55 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
(R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)urea;  
1-((R)-1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
60 (R)-1-(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenilpropil)urea;  
1-((R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((R)-2-hidroxi-2-feniletil)urea;  
(R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;  
1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
65 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;

- 1-(1-(6-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(3-metoxifenil)etil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(imidazo[2,1-fc]tiazol-6-il)etil)urea;  
 5 (S)-2-(3-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)ureido)-2-fenilacetamida;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-hidroxi-1-fenilpropil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea;  
 1-(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 10 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 1-(1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-((R)-1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(fluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 15 1-(2-(4-etilfenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(difluorometil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea; y  
 20 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;

o una sal de tal compuesto.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- (S)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)urea;  
 1-(2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-il)urea;  
 25 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(5-metiltiazol-2-il)urea;  
 1-(1-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 30 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-isopropilfenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 35 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(*tert*-butil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-bencil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 40 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 45 1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea;  
 1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-3-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea;  
 (R)-1-(1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-((4-(1,1-difluoroetil)oxazol-2-il)metil)urea;  
 1-(1-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 1-(1-(5,6-dibromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;  
 50 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(7H-purin-8-il)etil)urea;  
 1-(1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea; y 1-(1-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)urea;

o una sal de dicho compuesto.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad

seleccionada entre enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, afecciones alérgicas, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones y trastornos mediados por amiloide; y para la modulación de las respuestas inmunes.

5