

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 290**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2009 E 09733372 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2264031**

54 Título: **Un derivado novedoso de benzoxazina bencimidazol, una composición farmacéutica que comprende el mismo y su uso**

30 Prioridad:

18.04.2008 KR 20080036301

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

29.06.2015

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
223-23, Sangdaewon-dong Jungwon-gu
Seongnam-si
Gyeonggi-do 462-120, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JI DUCK;
YOON, HONG-CHUL;
CHO, SEONG HEE;
KIM, INWOO;
CHO, MIN JAE;
LEE, IN YOUNG;
HYUN, HYAE JUNG y
PARK, EUNKYUNG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 539 290 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

Un derivado novedoso de benzoxazina bencimidazol, una composición farmacéutica que comprende el mismo y su uso

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un derivado novedoso de benzoxazina bencimidazol como antagonista del receptor vainilloide 1, una composición farmacéutica que comprende el mismo como principio activo, y su uso.

Antecedente de la invención

10 En 1997, Caterina et al. clonaron un receptor vainilloide, un receptor de la capsaicina (trans-8-metil-N-vainillil-6-nonenamida), que se denominó receptor vainilloide subtipo 1 (denominado a partir de ahora en el presente documento "VR-1"). (Caterina et al., Nature, 389, 816(1997)). Localizado en las fibras pequeñas nerviosas desmielinadas (fibras C) y también en las fibras nerviosas mielinadas grandes (fibras A), VR-1 es un canal iónico que juega un importante papel en la sensibilización a estímulos dolorosos introduciendo un fuerte flujo de entrada de cationes tales como iones de calcio y sodio en los extremos nerviosos tras su activación en respuesta a estímulos externos o internos. Se notifica que los estímulos externos capaces de activar VR-1 incluyen calor y ácidos así como compuestos vainilloides (Tominaga et al., Neuron, 21, 531(1998)). Los estímulos internos de VR-1, por otra parte, son metabolitos del leucotrieno tales como ácido 12-hidroperoxieicoico tetraenoico (12-HPETE) (Hwang et al., PNAS, 97, 3655(2000)), y derivados de ácido araquidónico tales como anandamida (Premkumar et al., Nature, 408, 985(2000)).

20 Sobre la base de estas actividades fisiológicas, VR-1 ha atraído una intensa atención como controlador integral que desempeña un papel fundamental en la transferencia de diversos estímulos externos a las células nerviosas. De acuerdo con un informe, los ratones VR-1 inactivados genéticamente responden a estímulos generales de forma similar a los ratones normales, pero mostraron una respuesta dolorosa muy reducida al calor o a la hiperalgesia térmica (Caterina et al., Science, 288, 306(2000)).

25 VR-1 se expresa principalmente en neuronas sensoriales primarias (Caterina et al., Nature, 389, 816(1997)), que son responsables de controlar las funciones de la piel, hueso, y órganos internos tales como la vejiga, el tracto gastrointestinal, los pulmones, y así sucesivamente. Además, VR-1 también se distribuye en otras neuronas del sistema nervioso central, el riñón, el estómago, y los linfocitos T (Nozawa et al., Neuroscience Letter, 2001, 309, 33; Yiangou et al., Lancet (North America Edition), 357, 1338(2001); Birder et al., PNAS, 98, 13396(2001)) y en todo el cuerpo, y juega importantes papeles en la división celular y en el control de la señalización celular.

30 Asimismo, asociados con el mecanismo de control de la actividad de VR-1 están el dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatía, daños neuronales, neuropatía diabética, trastornos neurológicos, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome de intestino irritable, trastornos respiratorios tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irritación de la piel, ojo, y membranas mucosas, picor, fiebre, esofagitis con reflujo, úlcera gástrica duodenal, enfermedades inflamatorias del intestino, e incontinencia urgente (Publicación coreana abierta a consulta pública N° 2004-0034804), obesidad (Pharmacol. Rev., 38, 179(1986)), y glaucoma (documento WO07/090134).

40 Como compuestos capaces de modular la actividad de VR1, se usan agonistas tales como un derivado de la capsaicina (DA-5018) y resiniferatoxina como fármacos para alivio del dolor o están en estudio clínico (Szallasi, J. Med Chem., 47, 2717(2004)), aunque diversos antagonistas de VR-1 que incluyen capsazepina y yodoresiniferatoxina se estudian en estudios preclínicos (documento WO02/008221, WO03/062209, WO04/055003, WO04/055004, WO04/002983, WO02/016317, WO04/035549, WO04/014871, WO03/099284, WO03/022809, WO02/090326, WO02/072536, WO03/068749, WO04/033435, WO02/076946, WO03/055484, WO03/014064, WO03/080578, WO03/097586, WO03/070247, WO03/029199, WO05/002551, WO05/007648, WO05/016890, WO05/047279, WO06/006740, WO06/006741, WO06/063178, WO06/124753, WO06/063178, WO07/067619, WO07/067757, WO07/073303, WO08/006481, WO08/007211, y WO08/018827).

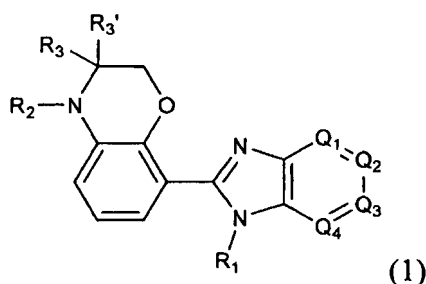
Sumario de la invención

Por consiguiente, es un objetivo principal de la presente invención proporcionar un derivado novedoso de benzoxazina bencimidazol, que sea eficaz para inhibir la actividad de VR-1.

50 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda dicho derivado de benzoxazina bencimidazol como un principio activo.

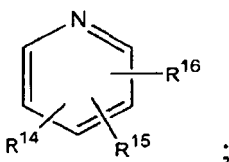
Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la actividad antagonista del receptor 1 vainilloide usando dicho derivado de benzoxazina bencimidazol.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en la que,

R¹ es hidrógeno (CR^aR^a)_mR^b, siendo cada R^a y R^a independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azido; amino; fenilo; bencilo; alcoxi C₁-C₆; alquilamino C₁-C₆; o alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo sustituido que tiene uno o más grupos R^c; y siendo R^b hidrógeno; hidroxilo; o alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo sustituido que tiene uno o más grupos R^c; en el que R^c es halógeno; ciano; nitro; azido; fenilo; bencilo; C(=O)R^d; C(=O)OR^d; C(=O)NR^dR^d; OR^d; OC(=O)R^e; OC(=O)OR^e; OC(=O)NR^dR^d; O alquilo C₁-C₆ OR^d; O alquilo C₁-C₆ NR^dR^d; SR^d; S(=O)R^e; S(=O)₂R^e; S(=O)₂NR^dR^d; CR^d=NR^d; NR^dR^d; NR^dC(=O)R^e; NR^dC(=O)OR^e; NR^dC(=O)NR^dR^d; NR^dC(=NR^d)NR^dR^d; NR^dS(=O)₂R^e; NR^dOR^d; NR^d alquilo C₁-C₆ NR^dR^d, o NR^d alquilo C₁-C₆OR^d, en la que R^d es hidrógeno o R^c; siendo R^e fenilo; bencilo; alquilo C₁-C₆; o fenilo, bencilo o alquilo C₁-C₆ sustituido que tiene uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄, amino, grupos alquilamino C₁-C₄ o di(alquil C₁-C₄)amino; y m es 0, 1, o 2;
R² es (CH₂)_pU en el que p es 0, 1, o 2; y U es morfolinilo, o



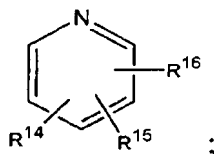
R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno; alquilcicloalquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; hidroxialquilo C₁-C₆; ciano; sulfanilo; urea; amino; carboxilo; amino sustituido, o carboxilo que tiene uno o dos grupos alquilo C₁-C₃; o dos cualquiera de R¹⁴, estando condensados R¹⁵ y R¹⁶ entre sí para formar un anillo heteromonocíclico o heterobícíclico saturado o insaturado;
R³ y R³ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alqueno C₂-C₁₀; alquino C₂-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀; bicicloalquilo C₈-C₁₄; cicloalqueno C₃-C₁₀; bicicloalqueno C₈-C₁₄; heterocicloalquilo C₃-C₇; heterobícicloalquilo C₇-C₁₀; hidroxialquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azido; amino; hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, bicicloalquilo C₈-C₁₄, cicloalqueno C₃-C₁₀, bicicloalqueno C₈-C₁₄, heterocicloalquilo C₃-C₇ o heterobícicloalquilo C₇-C₁₀ sustituido que tiene uno o más sustituyentes R^f; fenilo; naftilo; bencilo; heteroarilo C₅-C₁₀; o fenilo, naftilo, bencilo o heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido que tiene uno o más sustituyentes R^f; en la que
Q¹ es N o CR⁴;
Q² es N o CR⁵;
Q³ es N o CR⁶;
Q⁴ es N o CR⁷;
R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alqueno C₂-C₁₀; alquino C₂-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀; bicicloalquilo C₈-C₁₄; cicloalqueno C₃-C₁₀; bicicloalqueno C₈-C₁₄; heterocicloalquilo C₃-C₇; heterobícicloalquilo C₇-C₁₀; alcoxi C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azido; amino; alquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, bicicloalquilo C₈-C₁₄, cicloalqueno C₃-C₁₀, bicicloalqueno C₈-C₁₄, heterocicloalquilo C₃-C₇ o heterobícicloalquilo C₇-C₁₀ sustituido que tiene uno o más grupos R^h; fenilo; naftilo; bencilo; heteroarilo C₅-C₁₀; fenilo, naftilo, bencilo o heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido que tiene uno o más sustituyentes R^h; C(=O)Rⁱ; C(=O)ORⁱ; C(=O)NRⁱRⁱ; OC(=O)Rⁱ; OC(=O)ORⁱ; OC(=O)NRⁱRⁱ; O alquilo C₁-C₆ ORⁱ; O alquilo C₁-C₆ NRⁱRⁱ; SRⁱ; S(=O)Rⁱ; S(=O)₂Rⁱ; S(=O)₂NRⁱRⁱ; CRⁱ=NRⁱ; NRⁱRⁱ; NRⁱC(=O)Rⁱ; NRⁱC(=O)ORⁱ; NRⁱC(=O)NRⁱRⁱ; NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ; NRⁱS(=O)₂Rⁱ; NRⁱORⁱ; NRⁱ alquilo C₁-C₆NRⁱRⁱ; o NRⁱ alquilo C₁-C₆ORⁱ; o dos cualquiera de R⁴, R⁵, estando condensados R⁶ y R⁷ entre sí para formar un anillo heteromonocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo heterobícíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de uno a cuatro grupos nitrógeno, oxígeno o azufre; en las que R^f y R^h son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; cicloalqueno C₅-C₆; heterocicloalquilo C₃-C₅; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; ciano; fenilo; bencilo; C(=O)Rⁱ; C(=O)ORⁱ; C(=O)NRⁱRⁱ; ORⁱ; OC(=O)Rⁱ; OC(=O)ORⁱ; OC(=O)NRⁱRⁱ; O alquilo C₁-C₆ORⁱ; O alquilo C₁-C₆NRⁱRⁱ; SRⁱ; S(=O)Rⁱ; S(=O)₂Rⁱ; S(=O)₂NRⁱRⁱ; CRⁱ=NRⁱ; NRⁱRⁱ; NRⁱC(=O)Rⁱ; NRⁱC(=O)ORⁱ; NRⁱC(=O)NRⁱRⁱ; NRⁱS(=O)₂Rⁱ; NRⁱORⁱ; NRⁱ alquilo C₁-C₆NRⁱRⁱ; o NRⁱ alquilo C₁-C₆ORⁱ; y Rⁱ es hidrógeno o R^f; siendo Rⁱ fenilo; bencilo; alquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; cicloalqueno C₅-C₆; heterocicloalquilo C₃-C₅; o fenilo sustituido, bencilo o alquilo C₁-C₆ que tiene uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄ o di(alquil C₁-C₄)amino.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (1), o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables como principio activo para la prevención y el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad antagonista del receptor vainilloide.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la actividad antagonista del receptor vainilloide en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula (1), o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables al mamífero.

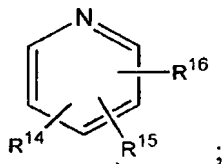
Descripción detallada de la invención

- 10 Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede ser un compuesto, en la que
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es $(CH_2)_pU$, en la que p es 0, 1, o 2, y U es morfolinilo o



- 15 R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , alqueno C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno, hidroxilo, o hidroxialquilo C_1-C_6 ;
 R^3 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxialquilo C_1-C_3 , o alcoxi C_1-C_3 ; y
 Q^1 es CR^4 , Q^2 es CR^5 , Q^3 es CR^6 , y Q^4 es CR^7 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,
 20 alcoxi C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno, hidroxilo, o ciano.

Más preferentemente, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede ser un compuesto, en la que R^1 es hidrógeno;
 R^2 es $(CH_2)_pU$, en la que p es 0, y U es



- 25 R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , alqueno C_2-C_3 ; alcoxi C_1-C_2 ; o halógeno;
 R^3 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxialquilo C_1-C_2 , o alcoxi C_1-C_2 ; y Q^1 es CR^4 , Q^2 es CR^5 ,
 Q^3 es CR^6 , Q^4 es CR^7 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_2 ,
 haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno, hidroxilo, o ciano.

Los compuestos preferidos útiles en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 30 6) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 7) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 8) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 9) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 10) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 35 11) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 12) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 13) 4-(5-bromo-piridin-2-il)-8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 14) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 15) 6-[8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-piridin-3-il-metanol,
 40 16) 4-(3-cloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 17) 8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 18) 4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 19) 4-(5-bromo-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 20) 4-(5-cloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 45 21) 8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 22) 8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 23) 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 24) 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridin-3-il-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 25) 4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

- 26) 8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 27) 8-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 28) 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 29) 8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 5 30) 8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 31) 8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 32) 8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 33) 8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 34) [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 10 35) [(S)-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol
 36) [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 37) [(S)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 38) [(S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 15 39) [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol
 40) [(S)-8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol,
 41) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 20 metanol
 42) [(S)-8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 43) [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol
 44) [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 25 45) [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol,
 46) [(S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol,
 47) [(S)-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 30 metanol
 48) [(S)-8-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 49) [(S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 50) [(S)-8-(4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 35 51) [(S)-8-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 52) [(S)-8-(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 53) [(S)-8-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 54) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-
 3-il]-metanol,
 40 55) [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il]-
 metanol,
 56) (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-
 carbonitrilo,
 57) [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 58) [(S)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 45 metanol
 59) [(S)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 60) [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 61) [(S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 62) [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 50 metanol
 63) [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 64) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol
 65) [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 55 metanol,
 66) [(S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol,
 67) [(S)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol
 60 68) [(S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 69) [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 70) [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-
 metanol,
 71) ((S)-8-(4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]oxazin-3-il)-metanol,
 65 72) (S)-8-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-

- il)metanol,
 73) (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo
 74) (S)-8-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,
 5 75) (S)-8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 76) (S)-8-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 77) (S)-8-(4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 78) [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 10 79) [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 80) [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 81) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 15 82) [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 83) [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 84) [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 20 85) [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 86) [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 87) 2-[(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3H-bencimidazol-5-carbonitrilo
 25 88) (S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 89) (S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 90) (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 91) (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 30 92) (S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 93) (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 94) (S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 35 95) (S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 96) (S)-8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 97) (S)-8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 40 98) (S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 99) (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 100) (S)-8-(6,7-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 45 101) 2-[(S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3H-bencimidazol-5-carbonitrilo
 102) (S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 50 103) (S)-8-(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 104) (S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 105) (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 55 106) (S)-8-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,
 107) (S)-8-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,
 108) (S)-3-(metoximetil)-8-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,
 60 109) (S)-3-(metoximetil)-8-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina; y
 110) (S)-8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina.

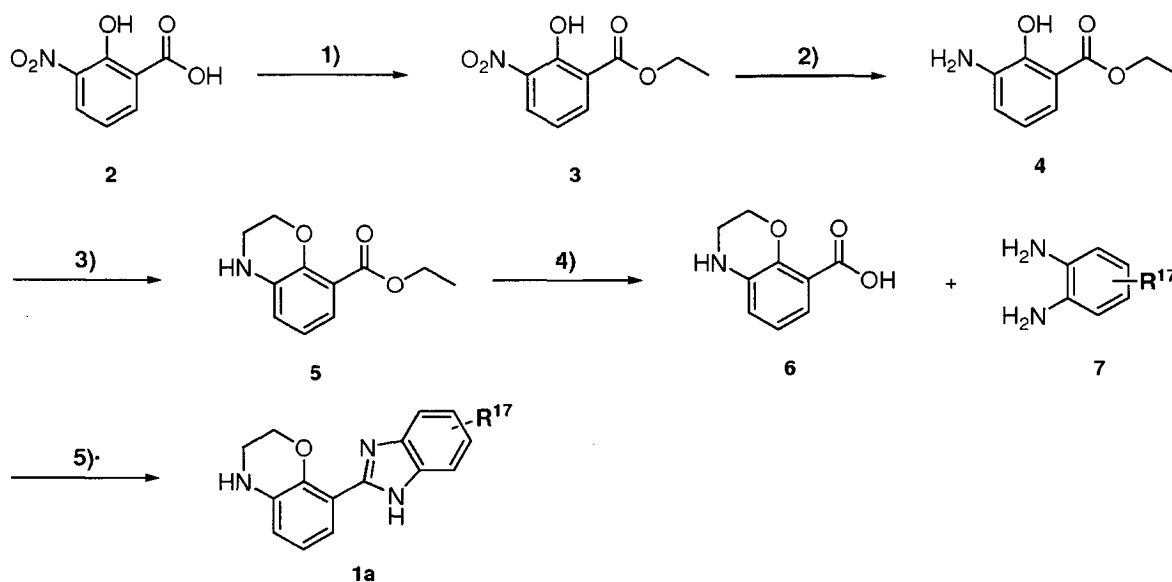
Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 5 [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
 [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
 [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
 (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 10 [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
 y [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol.

Los siguientes esquemas sintéticos 1 a 4 son meramente ilustrativos de los procedimientos por los cuales se pueden preparar los compuestos de fórmula (1) de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

- 15 En particular, se puede preparar un compuesto de fórmula (1a) de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de reacción 1. A partir de ahora en el presente documento, se describen las etapas del procedimiento inventivo con mayor detalle de la siguiente forma.

Esquema de reacción 1



- 20 En el Esquema de reacción 1, R¹⁷ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y ciano, y R¹⁸ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

- 25 Como se muestra en el Esquema de Reacción 1, en la etapa 1), se puede preparar el compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (2) en un disolvente orgánico en presencia de un ácido clorhídrico. Los ejemplos de disolventes orgánicos usados en la etapa 1 incluyen metanol, etanol, etc. La anterior reacción se puede llevar a cabo durante 1 a 24 horas a temperatura de reflujo con calor.

- 30 En la etapa 2), se puede preparar el compuesto de fórmula (4) reduciendo el compuesto de fórmula (3) en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador de Pd/C en un reactor de hidrógeno. Los ejemplos de disolventes orgánicos usados en la etapa 2) incluyen metanol, etanol, etc. Se puede emplear el catalizador de Pd/C en una cantidad que varía de 5 a 10 % en peso, en función del peso total del compuesto de fórmula (3). La anterior reacción se puede llevar a cabo durante 2 a 5 horas a temperatura ambiente.

- En la etapa 3), se puede preparar el compuesto de fórmula (5) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (4) con dibromoetano con una base tal como K₂CO₃. Se puede emplear el dibromoetano en una cantidad que varía de 1,1 a 1,2 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (4). La anterior reacción se puede llevar a cabo durante 2 a 3 horas a temperatura de reflujo con calor.

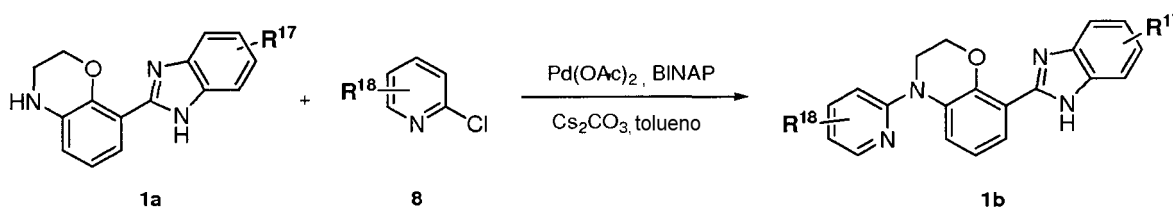
- 35 En la etapa 4), se puede preparar el compuesto de fórmula (6) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (5) con hidróxido de litio monohidratado. Se puede emplear el hidróxido de litio monohidratado en una cantidad que varía de 2 a 3 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (5). Se puede llevar a cabo la anterior reacción durante 2 a

8 horas a temperatura ambiente.

En la etapa 5), se puede preparar el compuesto de fórmula (1a) condensando el compuesto de fórmula (6) con el compuesto de fórmula (7) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en un disolvente con una base para obtener un compuesto de amida como intermedio, y ciclando el compuesto de amida resultante con un ácido acético, sin purificación adicional, para obtener los compuestos de fórmula (1a). Se puede preparar el compuesto de fórmula (7) de acuerdo con el procedimiento convencional u obtenerse a partir de suministradores comerciales. Se puede emplear el compuesto de fórmula (7) en una cantidad de 1 mol por mol del compuesto de fórmula (6). Los ejemplos de la base usada en la etapa 5) incluyen diisopropiletilamina, y los ejemplos del disolvente incluyen dimetilformamida. La condensación se puede llevar a cabo durante 16 a 24 horas a temperatura ambiente, y la ciclación se puede llevar a cabo durante 2 a 4 horas a la temperatura de 70 a 75 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (1b) de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2



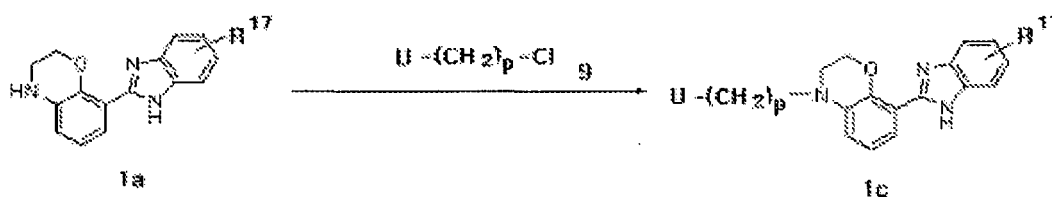
En el Esquema de reacción 2, R¹⁷ y R¹⁸ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Como se muestra en el Esquema de Reacción 2, se puede preparar el compuesto (1b) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1a) obtenido a partir del Esquema de reacción 1 con el compuesto de fórmula (8) en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador y de un ligando con una base.

Se puede preparar el compuesto de fórmula (8) de acuerdo con el procedimiento convencional o se puede obtener a partir de suministradores comerciales. Se puede emplear el compuesto de fórmula (8) en una cantidad de 1 mol por mol del compuesto de fórmula (1a). Los ejemplos del catalizador usado incluyen Pd(OAc)₂. Los ejemplos del ligando usado incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los ejemplos de la base usada incluyen Cs₂CO₃. Los ejemplos del disolvente orgánico usado incluyen tolueno, 1,4-dioxano, etc. La reacción se puede llevar a cabo durante 12 a 18 horas a la temperatura de 90 a 110 °C (Mark M. Hooper et. al., Journal of Organic Chemistry, 68, 2861(2003)).

Se puede preparar un compuesto de fórmula (1c) de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de reacción 3.

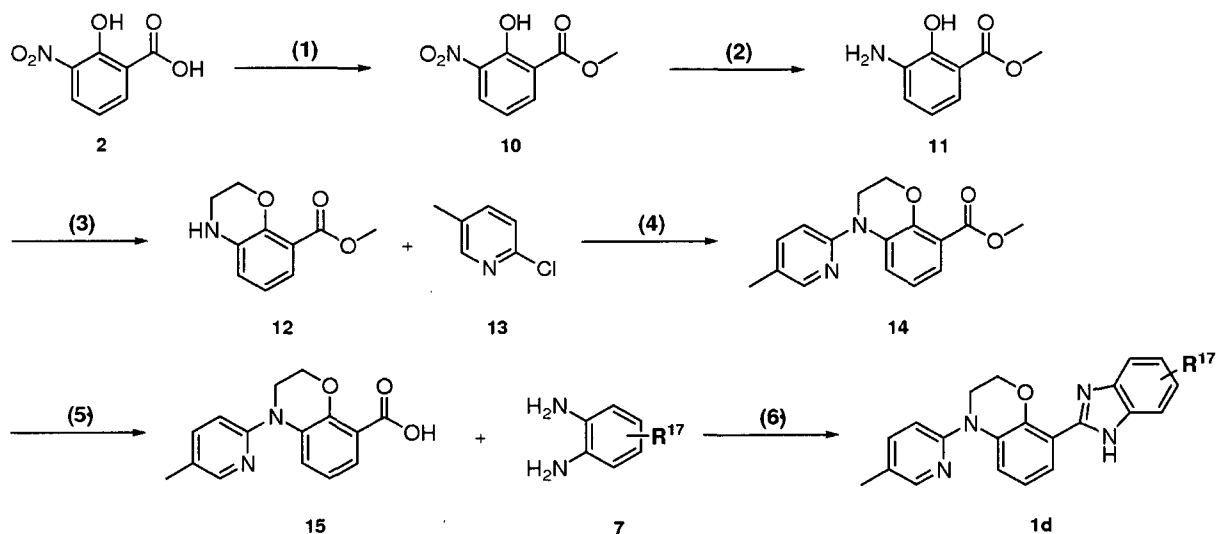
Esquema de reacción 3



En el Esquema de reacción 3, U es morfolinilo o piridinilo, p es 1 o 2, y R¹⁷ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, se puede preparar el compuesto de fórmula (1c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1a) obtenido a partir del esquema de reacción 1 con el compuesto de fórmula (9) en un disolvente orgánico en presencia de yoduro de potasio con una base tal como K₂CO₃ usando un microondas (Juan L. Romera et. al., Tetrahedron Lett, 45, 8797(2004)). Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo durante 5 a 30 minutos a la temperatura de 100 a 120 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (1d) de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 4

En el Esquema de reacción 4, R¹⁷ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Como se muestra en el Esquema de Reacción 4, en la etapa (1), se puede preparar el compuesto de fórmula (10) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (2) en un disolvente orgánico en presencia de un ácido sulfúrico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen metanol, etanol, etc. La reacción se puede llevar a cabo durante 16 a 24 horas a reflujo con calor.

10 En la etapa (2), se puede preparar el compuesto de fórmula (11) reduciendo el compuesto de fórmula (10) en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador de Pd/C usando un reactor de hidrógeno. Se puede llevar a cabo la reducción en la misma condición que se ha descrito en la etapa (2) del Esquema de Reacción 1.

En la etapa (3), se puede preparar el compuesto de fórmula (12) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (11) con dibromoetano con una base tal como K₂CO₃. La reacción se puede llevar a cabo durante 2 a 3 horas a reflujo con calor.

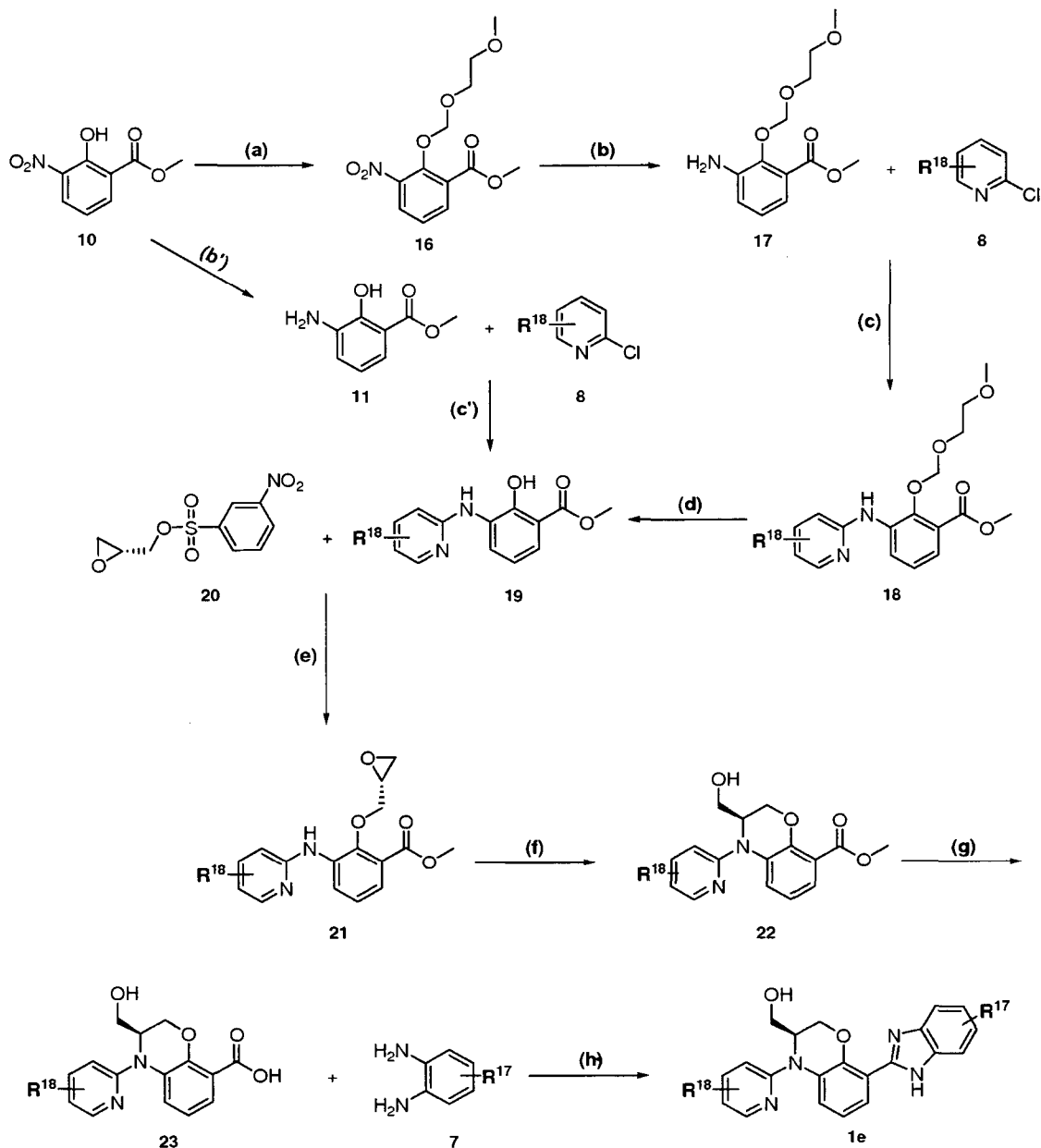
15 En la etapa (4), se puede preparar el compuesto de fórmula (14) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (13) en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador y un ligando, con una base. Se puede preparar el compuesto de fórmula (13) de acuerdo con el procedimiento convencional o se puede obtener a partir de suministradores comerciales. Se puede emplear el compuesto de fórmula (13) en una cantidad de 1 mol por mol del compuesto de fórmula (12). Como ejemplos del catalizador y el ligando usados en la etapa (4), se pueden enumerar Pd(OAc)₂ y 2,2'-bis(difenilsosfino)-1, y 1'-binaftilo respectivamente. Los ejemplos de la base usada incluyen CS₂CO₃. Los ejemplos del disolvente orgánico usado incluyen tolueno, 1,4-dioxano, etc. la reacción se puede llevar a cabo durante 12 a 18 horas a la temperatura de 90 a 110 °C.

25 En la etapa (5), se puede preparar el compuesto de fórmula (15) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (14) con hidróxido de sodio en un disolvente orgánico tal como metanol. Se puede emplear hidróxido de sodio en una cantidad que varía de 1,5 a 3 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (14). Se puede llevar a cabo la anterior reacción durante 3 horas a 60 °C.

30 En la etapa (6), se puede preparar el compuesto de fórmula (1d) condensando el compuesto de fórmula (15) con el compuesto de fórmula (7) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en un disolvente con una base para obtener un compuesto de amida como un intermedio, y ciclar el compuesto de amida resultante, sin purificación adicional, para obtener el compuesto de fórmula (1d). Se puede emplear el compuesto de fórmula (7) en una cantidad de 1,1 moles por mol del compuesto de fórmula (15). Se pueden llevar a cabo la condensación y la ciclación en las mismas condiciones que se han descrito en la etapa 5) del Esquema de reacción 1.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (1e) de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de reacción 5.

35

Esquema de reacción 5

En el Esquema de reacción 5, R¹⁷ y R¹⁸ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Como se muestra en el Esquema de Reacción 5, en la etapa (a), se puede preparar el compuesto de fórmula (16) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (10) en un disolvente orgánico en presencia de clorometoxietoximetano con una base tal como K₂CO₃. El Ejemplo del disolvente orgánico incluye dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo durante 2 horas a temperatura ambiente.

10 En las etapas (b) y (b'), se pueden obtener los compuestos de fórmula (11) y (17) reduciendo los compuestos de fórmula (10) y (16) respectivamente en las mismas condiciones que se han descrito en la etapa (2) del Esquema de Reacción 1.

15 En las etapas (c) y (c') se pueden preparar los compuestos de fórmula (18) y (19) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (11) y (17) respectivamente con el compuesto de fórmula (8) en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador y un ligando con una base tal como Cs₂CO₃. Como ejemplos del catalizador y el ligando usados en la etapa (c), se pueden enumerar respectivamente Pd(OAc)₂ y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen tolueno, 1,4-dioxano, etc. Se pueden emplear los compuestos de fórmula (11) y (17) en una cantidad de 1 a 1,2 moles por mol del compuesto de fórmula (8). Se puede llevar a cabo la reacción durante 12 a 18 horas a la temperatura de 90 a 110 °C.

En la etapa (d), se puede preparar el compuesto de fórmula (19) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (18) en un disolvente orgánico en presencia de un ácido clorhídrico. Los ejemplos de disolventes orgánicos usados en la etapa 1 incluyen metanol, etc. La anterior reacción se puede llevar a cabo durante 24 horas a temperatura ambiente.

5 En la etapa (e), se puede preparar el compuesto de fórmula (21) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (19) con el compuesto de fórmula (20) en un disolvente orgánico con una base. Se puede preparar el compuesto de fórmula (20) de acuerdo con el procedimiento convencional u obtenerse a partir de suministradores comerciales. Se puede emplear el compuesto de fórmula (20) en una cantidad de 1 a 1,2 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (19). Los ejemplos de la base usada en la etapa (e) incluyen K_2CO_3 , y los ejemplos del disolvente incluyen dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo durante 12 a 16 horas a temperatura ambiente.

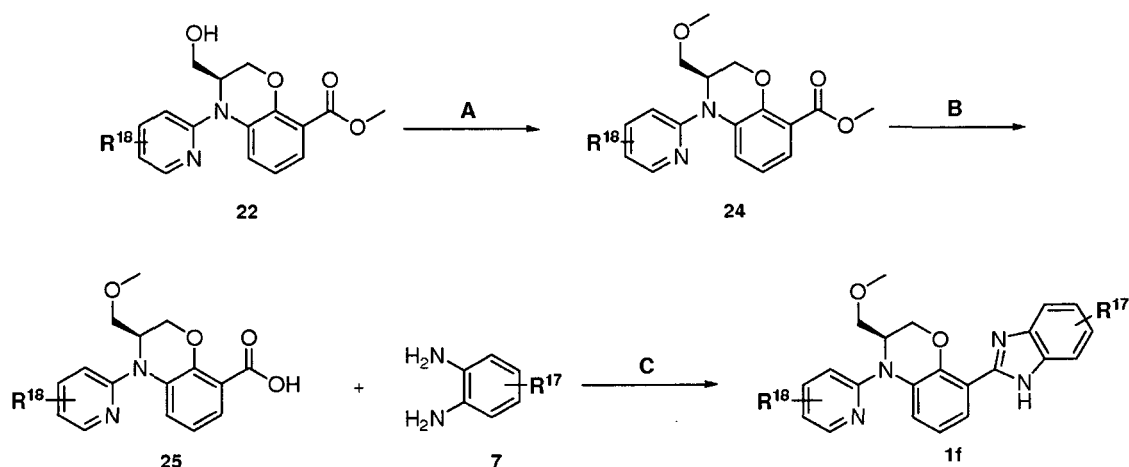
10 En la etapa (f), se puede preparar el compuesto de fórmula (22) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (21) en un disolvente orgánico en presencia de una base a 100 °C, durante 2 a 5 horas. Los ejemplos de bases incluyen K_2CO_3 , y los ejemplos de disolventes incluyen dimetilformamida.

En la etapa (g), se puede preparar el compuesto de fórmula (24) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (22) en un disolvente orgánico en presencia de un hidróxido de sodio a 60 °C, durante 3 horas.

15 En la etapa (h), se puede preparar el compuesto de fórmula (1e) condensando el compuesto de fórmula (23) con el compuesto de fórmula (7) en las mismas condiciones que se han descrito en la etapa 5) del Esquema de Reacción 1 para obtener un compuesto de amida, y ciclar el compuesto de amida resultante para obtener el compuesto de fórmula (1e).

20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (1f) de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6



En el Esquema de reacción 6, R¹⁷ y R¹⁸ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

25 Como se muestra en el Esquema de Reacción 6, en la etapa A, se puede preparar el compuesto de fórmula (24) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (22) en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, en presencia de un yoduro de metilo en condiciones básicas. Los ejemplos de bases incluyen NaH. La reacción se puede llevar a cabo durante 2 horas a temperatura ambiente, tras la adición de la base a 0 °C.

En la etapa B, se puede preparar el compuesto de fórmula (24) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (22) en un disolvente orgánico en presencia de un hidróxido de sodio a 60 °C, durante 3 horas.

30 En la Etapa C, se puede preparar el compuesto de fórmula (1f) condensando el compuesto de fórmula (23) con el compuesto de fórmula (7) en las mismas condiciones que se han descrito en la etapa 5) del Esquema de Reacción 1 para obtener un compuesto de amida, y ciclar el compuesto de amida resultante para obtener el compuesto de fórmula (1f).

35 Como se muestra anteriormente, los compuestos de fórmula (1) pueden estar en forma de sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente disponibles adecuadas para el uso en la presente invención son las normalmente usadas en la materia, tales como las sales de adición de ácidos, e incluyen las descritas en la bibliografía (J. Pharm. Sci., 66, 1(1977)). Los ejemplos de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas para el uso en la presente invención incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico, y así sucesivamente; y las sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido

40

toluensulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerosfosfórico, ácido acetilsalicílico, y así sucesivamente.

Además, se pueden preparar sales metálicas farmacéuticamente aceptables usando bases de acuerdo con los procedimientos convencionales. Se pueden obtener sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, disolviendo compuestos de fórmula (1) en un exceso de una solución de un hidróxido de metal alcalino o una solución de hidróxido de metal alcalinotérreo, eliminado por filtración las sales no disueltas del compuesto, y vaporizando y secando el filtrado. En este sentido, Las sales de sodio, potasio o calcio son sales metálicas farmacéuticamente adecuadas. Además, se pueden obtener sales de plata correspondientes a las sales metálicas haciendo reaccionar metales alcalinos o metales alcalinotérreos con sales de plata adecuadas (por ejemplo, nitrato).

Las sales o solvatos de los compuestos farmacéuticamente inaceptables de fórmula (1) pueden ser útiles como intermedios para la preparación de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1), o para la preparación de los propios compuestos de fórmula (1).

Los derivados de benzoxazina bencimidazol de la presente invención incluyen una sal farmacéuticamente aceptable así como un solvato y un hidrato que se pueden preparar a partir de la misma, y un estereoisómero. Se pueden preparar el solvato, el hidrato y el estereoisómero a partir del compuesto de fórmula (1) de acuerdo con un procedimiento convencional.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (1) en formas cristalina o no cristalina.

Si es en forma cristalina, los compuestos se pueden hidratar o solvatar opcionalmente. Los compuestos con diversas cantidades de agua así como los hidratos estequiométricos de fórmula (1) se encuentran comprendidos en el alcance de la presente invención. Los solvatos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención comprenden solvatos estequiométricos y no estequiométricos.

Se cree que, debido a que poseen actividad antagonista frente al receptor-1 vainilloide, los derivados de benzoxazina bencimidazol de fórmula (1) tienen potencial para usarse para la prevención y el tratamiento de indicaciones relevantes de las anteriores.

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación (1), o su sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable como principio activo, puede ser útil para la prevención y el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad antagonista del receptor-1 vainilloide.

Un procedimiento para prevenir o tratar indicaciones para las cuales el antagonismo con el receptor-1 vainilloide es de utilidad en su tratamiento en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula (1), o su sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, al mamífero.

Además, un procedimiento para inhibir un receptor-1 vainilloide en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula (1), o su sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, al mamífero.

Tal como se usa en el presente documento, el término "una enfermedad asociada con la actividad antagonista del receptor-1 vainilloide" se refiere a una enfermedad aguda o crónica que requiere tratamiento para inhibir la actividad del receptor-1 vainilloide y la enfermedad ilustrativa incluye dolor tal como dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio; migraña, artralgia; neuropatía; daños neuronales; neuropatía diabética; enfermedad neurológica; neurodermatitis; ictus; hipersensibilidad de la vejiga; obesidad; síndrome de intestino irritable; trastornos respiratorios tales como tos, asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; glaucoma; quemaduras; psoriasis; prurito; vómito; irritación de la piel, ojos, y membranas mucosas; y enfermedades inflamatorias tales como esofagitis con reflujo, úlcera gástrica duodenal, y enfermedades inflamatorias del intestino.

La composición farmacéutica se formula generalmente para la administración oral o parenteral de acuerdo con la práctica farmacéutica normalizada. Y estas formulaciones pueden comprender los anteriores principios activos, en combinación con un aditivo tal como un vehículo, adyuvante, o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos ilustrativos, pero no limitantes del vehículo incluyen solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal, y miristato de isopropilo. Los ejemplos ilustrativos, pero no limitantes del diluyente incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1), o su sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, pueden disolverse en aceites, propilenglicol, u otros disolventes, que se usan normalmente para la preparación de inyecciones. Para uso tópico, se pueden formular los compuestos o la sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable se pueden formular en pomadas o cremas.

A continuación, se proporcionará una descripción de los procedimientos de formulación y de los excipientes, pero no se pretende que esta descripción limite la presente invención.

Aunque los compuestos de fórmula (1) de la presente invención o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, son por sí mismos antagonistas de VR1, no se excluye la posibilidad de que sus formas modificadas en un entorno intracelular o sus metabolitos actúen como principios efectores responsables de la actividad medicinal.

Las formas farmacéuticas de los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención incluyen sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención solos o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos unidos o ensamblados de manera adecuada a los anteriores.

5 Para la preparación de inyecciones, se pueden disolver, suspender o emulsionar los compuestos de fórmula (1) o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un disolvente acuoso tal como solución salina fisiológica, dextrosa al 5 %, etc., o un disolvente no acuoso, tal como un glicérido sintético de un ácido graso, ésteres de ácidos grasos superiores, propilenglicol, etc. La formulación puede comprender aditivos convencionales tales como agentes disolventes, agentes isotónicos, suspensiones, agentes emulsionantes, estabilizante, y conservantes.

10 Dependiendo del estado y del peso del paciente, de la gravedad de la enfermedad, forma farmacéutica, y de la ruta y periodo de administración, los expertos en la materia pueden seleccionar de manera adecuada la dosis de administración de los compuestos de fórmula (1) o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. Para un tratamiento eficaz, los compuestos de fórmula (1) o sus sales hidratos, solvatos, o isómeros farmacéuticamente aceptables se administran en una dosis de 0,0001 a 100 mg/ peso en kg al día y preferentemente en una dosis de 0,001 a 100 mg/peso en kg al día. Se puede llevar a cabo la administración por vía oral o parenteral una vez o muchas veces de una manera repartida en un día.

De acuerdo con el procedimiento de administración, la composición farmacéutica puede comprender el compuesto de fórmula (1) o su sal hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 0,001 a 99 % en peso, y preferentemente en una cantidad de 0,01 a 60 % en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar mediante varias rutas en mamíferos tales como ratones, ratas, ganado, seres humanos, etc. Se pueden esperar todos los tipos de administración, incluyendo, por ejemplo, una administración oral, una administración rectal o una inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraendometrial o intracerebroventricular.

25 La presente invención se describe e ilustra adicionalmente en un ejemplo de preparación y en ejemplos experimentales a continuación, que no se pretende, sin embargo, que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de 8-(5-terc-butil-1H-benzoldiimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a) (compuesto intermedio)

(1-1) Preparación del éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico (compuesto 3)

30 10,0 g, (55 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico se disolvieron en 100 ml de etanol. Se añadieron gota a gota 2 ml de ácido clorhídrico concentrado al anterior y se agitaron durante 24 h con calentamiento a temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó a continuación con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano=1:4) para obtener el compuesto del título (10,0 g, rendimiento: 86 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 4,47 (c, 2H, J = 7,1Hz), 1,45 (t, 3H, J = 7,1Hz)

(1-2) preparación del éster etílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico (compuesto 4)

40 8,4 g (40 mmol) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico obtenido en (1-1) se disolvieron en 100 ml de metanol. Se añadieron al anterior 0,84 g de Pd/C al 5 % y se llenó de hidrógeno gaseoso, seguido por agitación durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadieron al anterior 0,5 g de formiato de amonio, se llenó de hidrógeno gaseoso, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 24 h a temperatura ambiente. El producto resultante se filtro a través de diatomita para eliminar el catalizador y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,2 g, rendimiento: 99 %).

45 **(1-3) Preparación del éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 5)**

3,6 g (20 mmol) del éster etílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzo obtenido en (1-2) se disolvieron en 30 ml de dimetilformamida. Se añadieron al anterior 5,5 g (40 mmol) de K₂CO₃, seguido por agitación durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 1,9 ml (22 mmol) de dibromometano a la mezcla de reacción y se agitaron durante 3 h a reflujo con calor. El producto obtenido se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. El residuo resultante se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 89 %).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,15 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2Hz), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,43-4,30 (m, 4H), 3,44 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,1Hz)

55 **(1-4) Preparación del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 6)**

2,1 g (10 mmol) del éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenido en (1-3) se disolvieron en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua destilada. 0,85 g (20 mmol) de hidróxido de litio monohidratado se añadieron al anterior y se agitaron durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N y una solución saturada y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio. El producto resultante se concentró a presión reducida y cristalizó con acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,52 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6Hz), 6,90 (t, 1H, J = 7,8Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6Hz), 4,50 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,55 (t, 2H, J = 4,5Hz)

10 **(1-5) Preparación de 8-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a)**

3,6 g (20 mmol) del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenido (1-4) se disolvió en 50 ml de dimetilformamida. 3,3 g (20 mmol) de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina, 7 ml (40 mmol) de diisopropiletilamina y 11 g (30 mmol) de O-hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio se añadieron al anterior, y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato/tolueno (45 ml/5 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. Se disolvió el concentrado en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano=1:1) para obtener el compuesto del título (5,2 g, rendimiento: 85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,87 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8Hz), 6,86 (t, 1H, J = 7,7Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 4,53 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,54 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,39 (s, 9H)

25 **Ejemplo 2: Preparación de 8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a)** (compuesto intermedio)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que usó 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (1-5) para obtener el compuesto del título (5,75 g, rendimiento: 90 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,88 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,70-7,45 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8Hz), 6,94 (t, 1H, J = 7,8Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 4,53 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,55 (t, 2H, J = 4,5Hz)

30 **Ejemplo 3: Preparación de la 8-(6-bromo-1H-benzoldiimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a)** (compuesto intermedio)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que usó la 4-bromobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (1-5) para obtener el compuesto del título (6,1 g, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,79 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7Hz), 6,94 (t, 1H, J = 7,8Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 4,54 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,57 (t, 2H, J = 4,5Hz)

35 **Ejemplo 4: Preparación de 8-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a)** (compuesto intermedio)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (1-5) para obtener el compuesto del título (5,1 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,7, 2,0Hz), 6,93 (t, 1H, J = 7,8Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 4,54 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,57 (t, 2H, J = 4,5Hz)

40 **Ejemplo 5: Preparación de la 8-(5,6-dicloro-1H-benzoldiimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a)** (compuesto intermedio)

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que usó la 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (1-5) para obtener el compuesto del título (6,1 g, rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,72 (s, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 7,9Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 4,54 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,57 (t, 2H, J = 4,5Hz)

50 **Ejemplo 6: Preparación de la 8-(6-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)**

3,1 g (10 mmol) de 8-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1a) obtenidos del Ejemplo 1 se disolvieron en 10 ml de tolueno. 1,5 g (10 mmol) de 2,3-dicloropiridina (compuesto 8), 0,1 g (0,5 mmol) de Pd(OAc)₂, se añadieron al anterior 0,5 g (0,8 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 4,6 g (14 mmol) de Cs₂CO₃ y se agitaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con

sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 95 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,38 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 7,9, 1,8Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,5, 1,8Hz), 7,11 (m, 1H), 6,93 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,01 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5Hz), 4,68 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,96 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 7: Preparación de 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro- 2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 2-cloro-3-trifluorometilpiridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 88 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,72 (dd, 1H, J = 4,8, 1,6Hz), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,88 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,35 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 4,67 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,79 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 8: Preparación de 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro- 2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 2-cloro-5-trifluorometilpiridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 84 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,9, 2,4Hz), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,08 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,60 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,36 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 9: Preparación de la 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 2,3-dicloro-5-trifluorometil-piridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (4,6 g, rendimiento: 94 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 7,1Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,5, 1,7Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5Hz), 4,70 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,06 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 10: Preparación de la 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 2-cloro-5-metil-piridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 92 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,16 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,55 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,19 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

Ejemplo 11: Preparación de la 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 2,3,5-tricloropiridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 90 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,3Hz), 8,16 (t, 1H, J = 6,6Hz), 7,80 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,45-7,33 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,0Hz), 4,70 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,94 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 12: Preparación de la 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó 2-cloropiridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 87 %).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,34 (dd, 1H, J = 4,9, 1,7Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,5, 1,7Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,84 (m, 1H), 4,56 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,25 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 13: Preparación de la 4-(5-bromo-piridin-2-il)-8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 5-bromo-2-cloropiridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 91 %).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 1,5Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 11,5, 2,6Hz), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 9,0Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,56 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,23 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 14: Preparación de la 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó 2,5-dicloropiridina en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 87 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,29-8,26 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6Hz), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,56 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,23 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 15: Preparación de la 6-[8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-piridin-3-il-metanol (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó (6-cloropiridin-3-il)metanol en vez de la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 93 %).

10 RMN (CDCl₃) δ: 8,33 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,68 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4Hz), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,55 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,23 (t, 2H, J = 4,5Hz), 1,41 (s, 9H)

Ejemplo 16: Preparación de la 4-(3-cloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 94 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,39 (dd, 1H, J = 4,8, 1,7Hz), 8,13 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 7,9, 1,7Hz), 7,61-7,49 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,0Hz), 4,70 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,98 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 17: Preparación de la 8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-(triflorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina y la 2-cloro-3-trifluorometilpiridina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina y 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 respectivamente para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 91 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19-8,08 (m, 3H), 7,84 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,60-7,39 (m, 3H), 6,91 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,39 (d, 1H, J = 7,9Hz), 4,70 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,89 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 18: Preparación de la 4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina y la 2,3,5-tricloropiridina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina y la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 respectivamente para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 89 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,33 (d, 1H, J = 2,3Hz), 8,16 (d, 1H, J = 7,7Hz), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,61-7,50 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,4Hz), 4,70 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,96 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 19: Preparación de la 4-(5-bromo-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina y la 5-bromo-2-cloropiridina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina y la 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 respectivamente para obtener el compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 91 %).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (d, 1H, J = 2,3Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 7,9, 1,4Hz), 8,11 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5Hz), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,9Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,59 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,24 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 20: Preparación de la 4-(5-cloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-(triflorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina y la 2,5-dicloropiridina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina y 2,3-dicloropiridina en el Ejemplo 6 respectivamente para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 92 %).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,29-8,24 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4Hz), 7,21 (d, 1H, J = 9,1Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,60 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,24 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 21: Preparación de la 8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,39 (dd, 1H, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 4,69 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,98 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 22: Preparación de la 8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1b)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6 excepto en que usó la 8-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina en vez de la 4-(5-terc-butil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenammina en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,38 (dd, 1H, J = 4,8, 1,7Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 4,68 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,97 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 23: Preparación de la 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1c)

4,5 g (14 mmol) de la 8-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1a) obtenidos en el Ejemplo 5 se disolvieron en 100 ml de dimetilformamida. 1,3 g (7 mmol) de 4-(2-cloroetil)morfolina, se añadieron 0,58 g (3,5 mmol) de yoduro de potasio y 0,97 g (7 mmol) de K₂CO₃ al anterior, seguido por irradiación de microondas a 110 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,87 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 8,2Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 8,2, 1,7Hz), 4,50 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,79-3,65 (m, 4H), 3,57 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,63-2,45 (m, 6H), 2,30 (t, 2H, J = 4,7Hz)

Ejemplo 24: Preparación de la 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1c)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 23 excepto en que usó la 3-clorometilpiridina en vez de la 4-(2-cloroetil)morfolina en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,61-8,55 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 4,59-4,52 (m, 4H), 3,53 (t, 2H, J = 4,5Hz)

Ejemplo 25: Preparación de la 4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1c)**(25-1) Preparación del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico (compuesto 10)**

se disolvieron 20 g (109 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico en 150 ml de metanol. se añadieron gota a gota al anterior 7 ml de ácido sulfúrico fuerte. La mezcla se agitó a reflujo con calor durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con agua destilada, seguido por secado a vacío para obtener el compuesto del título (20 g, rendimiento: 93 %) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,14 (d, 2H, J = 8,0Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,89 (s, 3H)

(25-2) Preparación del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico (compuesto 11)

se disolvieron 10 g (51 mmol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico obtenido en (25-1) en 100 ml de metanol. se añadieron 1,0 g de Pd/C al 5 % al anterior, se llenó de hidrógeno gaseoso, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomita para eliminar el catalizador, seguido por concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,4 g, rendimiento: 99 %)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,29 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,71(t, 1H, J = 7,9Hz), 3,88 (s, 3H)

(25-3) Preparación del éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 12)

Se disolvieron 1,8 g (10 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico obtenido en (25-2) en 15 ml de dimetilformamida. Se añadieron al anterior 0,28 g (20 mmol) de K₂CO₃ y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron gota a gota 0,95 ml (11 mmol) de dibromoetano a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 3 h a reflujo con calor. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. El residuo resultante se secó con sulfato de magnesio y se concentró a

presión reducida para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento: 95 %)
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,16 (dd, 1H, J = 7,2, 2,1Hz), 6,77-6,70 (m, 2H), 3,87 (s, 3H)

(25-4) Preparación del éster metílico del ácido 4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 14)

5 Se disolvieron 1,14 g (5,9 mmol) del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenido en (25-3) en 7 ml de 1,4-dioxano. 0,64 ml (5,9 mmol) de 2-cloro-5-metilpiridina, 0,13 g (0,59 mmol) de Pd(OAc)₂, se añadieron al anterior 0,37 g (0,59 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 3,85 g (11,8 mmol) de Cs₂CO₃ y se agitaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el Cs₂CO₃. El filtrado se concentró a presión reducida, después se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento: 91 %).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, J = 5,7, 3,3Hz), 7,06(d, 1H, J = 8,5Hz), 6,82 (t, 1H, J = 7,9Hz), 4,36 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,06(t, 2H, J = 4,5Hz), 3,90(S, 3H), 2,26 (s, 3H)

15 **(25-5) Preparación del ácido 4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 15)**

se disolvieron 1,3 g (4,6 mmol) del ácido 4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (25-4) en 15ml de metanol. se añadieron gota a gota al anterior 2 ml de hidróxido de sodio 4 N. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se neutralizó mediante la adición de 8 ml de solución de ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con agua destilada, seguido por secado a vacío para obtener el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 89 %).
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,09(d, 1H, J = 8,4Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,53 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,14 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

25 **(25-6) Preparación de la 4-(5-metilpiridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1 H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1c)**

A 2,7 g (10 mmol) del ácido 4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (25-5) se añadieron 1,9 g (11 mmol) de 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina, 3,5 ml (20 mmol) de diisopropiltilamina y 5,7 g (15 mmol) de O-hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato/tolueno (90 ml/10 ml) y se agitó a 75 °C durante 4 h, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 94 %).
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,23-8,18 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,58 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,20 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,29 (s, 3H)

40 **Ejemplo 26: Preparación de la 8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó la 4-bromobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 88 %).
 45 RMN ¹H (CD₃OD): 8,20-8,15 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,55 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,18 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 27: Preparación de la 8-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 96 %).
 50 RMN ¹H (CD₃OD): 8,19-8,16 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,56 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,19 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 28: Preparación de la 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó la 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 91 %).
 55 RMN ¹H (CD₃OD): 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,2Hz), 7,15 (d,

1H, J = 8,4Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,9Hz), 4,57 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,19 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 29: Preparación de la 8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó la 3-cloro-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 87 %).
RMN 1H (CD₃OD): 9,52 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,52 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,20 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 30: Preparación de la 8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

- 10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó 3,5-bis-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (4,5 g, rendimiento: 95 %).
RMN 1H (CD₃OD): 9,37 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,52 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,17 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 31: Preparación de la 8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

- 15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó 3-bromo-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (4,4 g, rendimiento: 89 %).
20 RMN 1H (CD₃OD): 9,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,62 (s, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,1Hz), 4,52 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,17 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,29 (s, 3H)

Ejemplo 32: Preparación de la 8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

- 25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó la 3,5-dibromobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (4,7 g, rendimiento: 93 %).
RMN 1H (CD₃OD): 8,18 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,57 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,19 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,28 (s, 3H)

Ejemplo 33: Preparación de la 8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1d)

- 30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 25 excepto en que usó la 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en (25-6) para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 94 %).
RMN 1H (CD₃OD): 8,24 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 8,18 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,56 (t, 2H, J = 4,5Hz), 4,19 (t, 2H, J = 4,5Hz), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 34: Preparación del [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

35 (34-1) Preparación del éster metílico del ácido 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-nitrobenzoico (compuesto 16)

- se disolvieron 9,9 g (50 mmol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico en 100 ml de dimetilformamida. Se añadieron al anterior 7,6 g (55 mmol) de K₂CO₃ y 6,3 ml (55 mmol) de clorometoxietoximetano y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y lavado con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio. El residuo resultante se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (14,0 g, rendimiento: 98 %).
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,03 (dd, 1H, J = 7,9, 1,8Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8Hz), 7,29 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,25 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,53 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,36 (s, 3H)

(34-2) Preparación del éster metílico del ácido 3-amino-2((2-metoxietoxi)metoxi) benzoico (compuesto 17)

- 45 se disolvieron 5,0 g (17,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-nitrobenzoico obtenido en (34-1) en 50 ml de metanol. se añadieron 0,5 g de Pd/C al 5 % al anterior, se introdujo hidrógeno gaseoso y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomita para eliminar el catalizador, seguido por concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 95 %)
50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,16 (dd, 1H, J = 7,6, 1,7Hz), 6,95 (t, 1H, J = 7,8Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 7,9, 1,7Hz), 5,17 (s, 2H), 4,20(sa, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,87 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,39 (s, 3H)

(34-3) preparación del éster metílico del ácido 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)benzoico (compuesto 18)

se disolvieron 1,25 g (4,9 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-2-((2-metoxietoxi)metoxi)benzoico obtenido en (34-2) en 10 ml de 1,4-dioxano. 0,54 ml (4,9 mmol) de 2-cloro-5-metilpiridina, 0,11 g (0,49 mmol) de Pd(OAc)₂, se añadieron 0,31 g (0,49 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-ninaftilo y se añadieron al anterior 3,85 g (9,8 mmol) de Cs₂CO₃, y se agitaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. El material lavado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Después, El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/2) para obtener el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (dd, 1H, J = 6,6, 1,3Hz), 8,06 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,22 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,89 (s, 3H), 3,61 (t, 2H, J = 4,5Hz), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

(34-4) Preparación del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-metilpiridin-2 ilamino)benzoico (compuesto 19)

Se disolvieron 1,3 g (3,7 mmol) del éster metílico del ácido 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)benzoico obtenido (34-3) en 20 ml de metanol. se añadieron al anterior 2 ml de solución de ácido clorhídrico 6 N y se agitaron a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/2) para obtener el compuesto del título (0,90 g, rendimiento: 90 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5Hz), 8,08 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 6,88 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4Hz), 3,97 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

(34-5) Preparación del éster metílico del ácido (R)-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)-2-(oxirano-2-ilmetoxi)benzoico (compuesto 21)

Se disolvieron 0,85 g (3,3 mmol) del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)benzoico obtenido en (34-4) en 10 ml de dimetilformamida. 1,0 g (4 mmol) de nosilato de (R)-glicidilo y 0,5 g (3,6 mmol) de K₂CO₃ se añadieron anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a temperatura reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/2) para obtener el compuesto del título (0,90 g, rendimiento: 85 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,69 (dd, 1H, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,81 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,4Hz), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,97 (t, 1H, J = 9,1Hz), 2,24 (s, 3H)

(34-6) Preparación del éster metílico del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 22)

Se disolvieron 0,50 g (1,6 mmol) del éster metílico del ácido (R)-3-(5-metilpiridin-2-ilamino)-2-(oxirano-2-ilmetoxi)benzoico obtenido en (34-5) en 5 ml de dimetilformamida. Se añadieron al anterior 0,28 g (2,0 mmol) de K₂CO₃ y se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a temperatura reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (0,50 g, rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2Hz), 7,37-7,24 (m, 3H), 6,81 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,49 (dd, 1H, J = 11,1, 1,5Hz), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H, J = 11,1, 1,5Hz), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)

(34-7) Preparación del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 23)

Se disolvieron 3,5 g (11 mmol) del éster metílico del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (34-6) en 40 ml de metanol. 10 ml de una solución de hidróxido de sodio 4 N se añadieron gota a gota al anterior, se agitó a 60 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N y el sólido resultante se filtró. El material filtrado se lavó con agua destilada y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,9 g, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,2, 1,3Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8Hz), 6,93 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,66 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H, 10,8, 3,1Hz), 3,87-3,79 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)

(34-8) Preparación del [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se disolvieron 3,0 g (10 mmol) del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (34-7) en 50 ml de dimetilformamida. 1,8 g (11 mmol) de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina, 3,5 ml (20 mmol) de diisopropiletilamina y 5,7 g (15 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio se añadieron al anterior y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato/tolueno (90 ml/10 ml) y se agitó a 75 °C durante 4 h, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. Se disolvió el concentrado en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,96 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,69 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, J = 10,8, 3,0Hz), 3,97-3,83 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

Ejemplo 35: Preparación del [(S)-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 90 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H, J = 2,1Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,72 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1Hz), 3,99-3,85 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 36: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-bromobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (34-8) para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,80 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,39-7,26 (m, 3H), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,70 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H, J = 10,8, 3,1Hz), 3,97-3,83 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 37: Preparación del [(S)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (34-8) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,17 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,7Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,68 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H, J = 10,8, 3,1Hz), 3,96-3,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 38: Preparación del [(S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (34-8) para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 93 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,74 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,3, 1,6 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,71 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,44 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1Hz), 3,97-3,84 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 39: Preparación del [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]n-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3-cloro-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,44 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,56 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,64 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1Hz), 3,94-3,81 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 40: Preparación del [(S)-8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]n-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3,5-bis-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (4,5 g, rendimiento: 89 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,65 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1Hz), 3,96-3,83 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)

Ejemplo 41: Preparación del [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]n-metanol (compuesto 1e)

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3-bromo-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (4,7 g, rendimiento: 90 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,62 (s, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,6Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,64 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1Hz), 3,94-3,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 42: Preparación del [(S)-8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzof1.41oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3,5-dibromobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (4,7 g, rendimiento: 89 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,56 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,71 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 43: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 83 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H, J = 9,8, 1,5Hz), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,71 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4Hz), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H, J = 10,7, 3,1Hz), 3,96-3,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 44: Preparación del [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 95 %).

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,49 (dd, 2H, J = 10,4, 7,3Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,3Hz), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,85 (d, 1H, J = 10,7Hz), 4,50 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,86 (d, 1H, J = 10,9, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1Hz), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 45: Preparación del [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1-bencimidazol-2-il)-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-cloro-5-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 88 %).

40 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 7,8, 1,4Hz), 7,71 (d, 1H, J = 6,7Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 7,47 (d, 1H, J = 9,4Hz), 7,30 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,85 (dd, 1H, J = 11,5, 2,0Hz), 4,50 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,86 (d, 1H, J = 10,8, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1Hz), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 46: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,9 g, rendimiento: 84 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,30 (dd, 2H, J = 8,1, 1,8Hz), 7,19 (s, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 4,3Hz), 4,80 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, J = 11,0, 2,6Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 10,8, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,2Hz), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 47: Preparación del [(S)-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 94 %).

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,8Hz), 7,58 (m, 2H), 7,32

(dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,8, 1,4Hz), 7,0 (t, 1H, J = 7,3Hz), 4,85 (dd, 1H, J = 11,1, 1,4Hz), 4,50 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 10,9, 7,0Hz), 3,86 (s, 3H), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1Hz), 2,30 (s, 3H)

5 **Ejemplo 48: Preparación del [(S)-8-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-metoxibenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 92 %).

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,8Hz), 7,58 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,30 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,8, 1,4Hz), 7,0 (t, 1H, J = 7,3Hz), 4,85 (dd, 1H, J = 11,1, 1,4Hz), 4,50 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 10,9, 7,0Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1Hz), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 49: Preparación del [(S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (34-8) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 90 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,8, 4,7Hz), 7,58 (dd, 1H, 8,2, 2,0Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 9,3, 2,6Hz), 7,30 (dd, 2H, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,06 (dt, 1H, J = 9,3, 2,2Hz), 6,99 (t, 1H, J = 4,3Hz), 4,84 (dd, 1H, J = 11,0, 1,4Hz), 4,50 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 10,9, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,2Hz), 2,30 (s, 3H)

20 **Ejemplo 50: Preparación del [(S)-8-(4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 87 %).

25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,17 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4Hz), 7,48 (d, 1H, 8,0Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,32Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,81 (dd, 1H, J = 11,0, 1,3 Hz), 4,50 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,9Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 11,0, 8,2Hz), 2,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 51: Preparación del [(S)-8-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 4-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 91 %).

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 9,9, 2,0Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,54 (d, 1H, 8,3Hz), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, 2H, J = 8,3Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 8,3, 1,4Hz), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,84 (dd, 1H, J = 11,0, 1,4Hz), 4,51 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 10,9, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1Hz), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 52: Preparación del [(S)-8-(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3,4-dimetilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 87 %).

40 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 1,9Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 7,89, 1,5Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,37 (d, 1H, 8,2Hz), 7,31 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,80 (dd, 1H, J = 11,0, 1,3Hz), 4,50 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 11,0, 8,2Hz), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

45 **Ejemplo 53: Preparación del [(S)-8-(1 H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 93 %).

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,65 (dd, 2H, J = 6,1, 3,1Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,28 (m, 4H), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,84 (dd, 1H, J = 11,0, 1,4Hz), 4,50 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 11,1, 2,9Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 10,9, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 12,8, 10,1Hz), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 54: Preparación del [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (5,0 g, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,6Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 11,9, 5,9Hz), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (t, 2H, J = 9,1Hz), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,85 (d, 1H, J = 10,7Hz), 4,51 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 10,8, 6,9Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,7, 8,3Hz), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 55: Preparación del [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il]-metanol

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,81 (d, 1H, J = 7,1Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 7,32 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 2,1 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,88 (dt, 1H, J = 10,5, 2,2Hz), 4,85 (d, 1H, J = 10,7Hz), 4,50 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 10,9, 6,9Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,1Hz), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 56: Preparación del (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 excepto en que usó la 3,4-diaminobenzonitrilo en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (34-8) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 93 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,71 (d, 1H, J = 1,9Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,94 (m, 2H), 4,75 (dd, 1H, J = 10,9, 1,3Hz), 4,53 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,85 (dd, 1H, J = 11,0, 6,7Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 1, 1,2, 8,1Hz), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 57: Preparación del [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

(57-1) Preparación del ácido metil 3-amino-2-hidroxibenzoico (compuesto 11)

se disolvieron 10 g (51 mmol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico en 100 ml de metanol. Se añadieron 1,0 g de Pd/C al 5 % al anterior, se introdujo hidrógeno gaseoso y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomita para eliminar el catalizador, seguido por concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,4 g, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,29 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,71 (t, 1H, J = 7,9Hz), 3,88 (s, 3H)

(57-2) Preparación del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-vinilpiridin-2-ilamino)benzoico (compuesto 19)

Se disolvieron 8,4 g (50 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico obtenido en (57-1) en 250 ml de 1,4-dioxano. 7,0 g (50 mmol) de 2-cloro-5-vinilpiridina, 1,1 g (5 mmol) de Pd(OAc)₂, 3,1 g (5 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 32,7 g (100 mmol) de Cs₂CO₃ se añadieron al anterior se agitaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. El material lavado se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/4) para obtener el compuesto del título (10,9 g, rendimiento: 80 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,54 (d, 1H, J = 7,9Hz), 8,24 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,44 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,12 (s, 1H), 6,91 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,0Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 17,6, 11,0Hz), 5,63 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,18 (d, 1H, J = 11,0Hz), 3,97 (s, 3H)

(57-3) Preparación del éster metílico del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 22)

Se disolvieron 8,0 g (29,6 mmol) del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(5-vinilpiridin-2-ilamino)benzoico obtenido en (57-2) en 98 ml de dimetilformamida. 8,4 g (32,6 mmol) de nosilato de (R)-glicidilo y 8,2 g (59,2 mmol) de K₂CO₃ se añadieron al anterior y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h. 4,1 g (29,6 mmol) de K₂CO₃ se añadieron al anterior y se agitaron a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y lavado con agua destilada y solución saturada de clorhidrato de sodio. El material lavado se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (8,6 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,29 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4Hz), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 8,6Hz), 6,84 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 17,6, 11,0Hz), 5,71 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,30 (d, 1H, J = 11Hz), 5,06 (a, 1H), 4,51 (dd, 2H, J = 11,3, 1,2Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 11,3, 3,4Hz), 3,89 (s, 3H), 3,83 (d, 2H, J = 8,1Hz)

(57-4) Preparación del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 23)

Se disolvieron 7,0 g (21,4 mmol) del éster metílico del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (57-3) en 70 ml de metanol. 8,0 ml de una solución de hidróxido de sodio 4 N se añadieron gota a gota al anterior, se agitó a 60 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se neutralizó con 32 ml de ácido clorhídrico 1 N y el sólido resultante se filtró. El material filtrado se lavó con agua destilada y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (5,9 g, rendimiento: 88 %).
 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,28 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3Hz), 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,8Hz), 6,91 (t, 1H, J = 7,9Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,28 (d, 1H, J = 11,0Hz), 4,65 (dd, 1H, J = 8,1, 4,1Hz), 4,57 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H, J = 11,1, 2,8Hz), 3,78 (dd, 1H, J = 11,0, 7,1Hz), 3,64 (dd, 1H, J = 11,0, 7,9 Hz)

(57-5) Preparación del [(S)-8-(6-terc-butil-1 H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se disolvieron 5,0 g (16,0 mmol) del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (57-4) en 20 ml de dimetilformamida. 26,3 g (16,0 mmol) de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina, 4,6 ml (32,0 mmol) de diisopropiletilamina y 7,3 g (19,2 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio se añadieron al anterior y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de clorhidrato de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 240 ml de ácido acético y se agitó a 75 °C durante 4 h, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (6,3 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 1,4Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz), 1,40 (s, 9H)

Ejemplo 58: Preparación del [(S)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 1,4Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 59: Preparación del [(S)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (57-5) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 1,4Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 60: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 4-bromobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 61: Preparación del [(S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (57-5) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8Hz), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 62: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,5 g, rendimiento: 94 %).

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,19 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 63: Preparación del [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 3,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 91 %).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8Hz), 7,19 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,88 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 64: Preparación del [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

20 **[0158]** Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 3-bromo-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,6 g, rendimiento: 87 %).

25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,87 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,7Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,0Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 65: Preparación del [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 3-cloro-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,6 g, rendimiento: 94 %).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,87 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,7Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,0Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 66: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 88 %).

40 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,87 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,1, 1,3Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,20 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,7Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,0Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz), 2,64 (s, 3H)

Ejemplo 67: Preparación del [(S)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,5 g, rendimiento: 96 %).

45 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,87 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,9Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,3Hz), 4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 68: Preparación del [(S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (57-5) para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 91 %).

55 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,0Hz),

4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 69: Preparación del [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,0Hz), 4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 70: Preparación del [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 4-cloro-5-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,2 g, rendimiento: 95 %).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,87 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 9,3Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,0Hz), 4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,7Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 71: Preparación de ((S)-8-(4,6-bis(trifluorometil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 3,5-bis-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (4,6 g, rendimiento: 89 %).

25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,86 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,8Hz), 7,20 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,88 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 72: Preparación de (S)-(8-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 4-metoxibenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 90 %).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,85 (dt, 2H, J = 8,1, 1,8Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8), 7,38 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,01 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 17,7, 11,1Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,3Hz), 4,90 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 73: Preparación de (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 3,4-diaminobenzonitrilo en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 94 %).

40 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,04 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,06 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,6, 11,2Hz), 5,79 (d, 1H, J = 17,8Hz), 5,27 (d, 1H, J = 10,9Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 74: Preparación de (S)-(8-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol (compuesto 1e)

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 4-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 89 %).

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,30 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,0Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,78 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,2Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz), 2,65 (s, 3H)

Ejemplo 75: Preparación de (S)-(8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 88 %).

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,86 (dd, 2H, J = 9,3, 1,7Hz), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,78 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,2Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz)

Ejemplo 76: Preparación de (S)-(8-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol (compuesto 1e)

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que usó la 3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 87 %).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,30 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,0Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,78 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,2Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz), 2,65 (s, 3H)

Ejemplo 77: Preparación de (S)-(8-(4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol (compuesto 1e)

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 57 excepto en que se usó 3,4-dimetilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (57-5) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 85 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,30 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 17,7, 11,0Hz), 5,78 (d, 1H, J = 17,6Hz), 5,27 (d, 1H, J = 11,2Hz), 4,85 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 11,0, 6,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 10,9, 8,3Hz), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

Ejemplo 78: Preparación de [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il)metanol (compuesto 1e)**(78-1) Preparación del ácido metil 3-amino-2-hidroxibenzoico (compuesto 11)**

30 se disolvieron 10 g (51 mmol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico en 100 ml de metanol. Se añadieron 1,0 g de Pd/C al 5 % al anterior, se introdujo hidrógeno gaseoso y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomita para eliminar el catalizador, seguido por concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,4 g, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,29 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,71 (t, 1H, J = 7,9Hz), 3,88 (s, 3H)

(78-2) Preparación del éster metílico del ácido 3-(5-etilpiridin-2-ilamino)-2-hidroxibenzoico (compuesto 19)

35 Se disolvieron 6,9 g (41,3 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico obtenido en (78-1) en 206 ml de 1,4-dioxano. 5,8 g (41,3 mmol) de 2-cloro-5-etilpiridina, 0,9 g (4,13 mmol) de Pd(OAc)₂, 2,6 g (4,13 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo y 26,9 g (82,6 mmol) de Cs₂CO₃ se añadieron al anterior y se agitaron a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. El material lavado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, seguido por uso de cromatografía

40 en columna (acetato de etilo/hexano=1/4) para obtener el compuesto del título (9,5 g, rendimiento: 85 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H, J = 1,4Hz), 7,96 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,56 (c, 2H, J = 7,6Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,6Hz)

(78-3) Preparación del éster metílico del ácido (S)-4-(5-etilpiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 22)

45 Se disolvieron 8,2 g (30,1 mmol) de éster metílico del ácido 3-(5-etilpiridin-2-ilamino)-2-hidroxibenzoico obtenido en (78-2) en 99 ml de dimetilformamida. 8,6 g (33,1 mmol) de nosilato de (R)-glicidilo y 8,3 g (60,2 mmol) de K₂CO₃ se añadieron anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se disolvió en 79 ml de dimetil formamida y se añadieron adicionalmente a lo anterior 4,2 g (30,1 mmol) de K₂CO₃, seguido por agitación a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio. El material lavado se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (8,5 g, rendimiento: 86 %).

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 8,6Hz), 6,80 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 5,54 (a, 1H), 4,49 (dd, 1H, J = 11,1, 1,4Hz), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J = 11,1,

3,2Hz), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 1H), 2,61 (c, 2H, J = 7,6Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,6Hz)

(78-4) Preparación del ácido (S)-4-(5-etilpiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 23)

5 Se disolvieron 6,6 g (20,1 mmol) del éster metílico del ácido (S)-4-(5-etilpiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenido en (78-3) en 66 ml de metanol. 7,5 ml de una solución de hidróxido de sodio 4 N se añadieron gota a gota al anterior, se agitó a 60 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 30 ml de solución de ácido clorhídrico 1 N, y se filtró el sólido resultante. El material filtrado se lavó con agua destilada, seguido por secado a vacío para obtener el compuesto del título (5,9 g, rendimiento: 91 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,4, 2,5Hz), 7,39 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6Hz), 6,93 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,63 (dd, 1H, J = 10,8, 1,2Hz), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 11,1, 2,8Hz), 3,82 (m, 2H), 2,62 (c, 2H, J = 7,6Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,6Hz)

(78-5) Preparación del [(S)-8-(6-terc-butil-1 H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

15 Se disolvieron 5,0 g (15,9 mmol) del ácido (S)-4-(5-etilpiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenido en (78-4) en 240 ml de dimetilformamida. 2,6 g (15,9 mmol) de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina, 4,5 ml (31,8 mmol) de diisopropiletilamina y 7,3 g (19,1 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametiluronio se añadieron al anterior y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 240 ml de ácido acético, se agitó a 75 °C durante 4 h, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (6,1 g, rendimiento: 86 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (d, 1H, J = 5,2), 8,20 (d, 1H, J = 2,5Hz), 7,99 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 7,90 (, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,40 (dd, 2H, J = 8,5, 2,5Hz), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 79: Preparación del [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro- 2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,3 g, rendimiento: 94 %).

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,56 (d, 1H, J = 5,2), 8,20 (d, 1H, J = 2,5Hz), 7,99 (d, 1H, J = 15,7Hz), 7,90 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,60 (dd, 2H, J = 8,5, 2,5Hz), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 80: Preparación del [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 3-cloro-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,5 g, rendimiento: 92 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,81 (d, 1H, J = 10,6), 8,21 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,95 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 81: Preparación del [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 3-bromo-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,8 g, rendimiento: 90 %).

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,82 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,28 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 82: Preparación del [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 88 %).

55 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,28 (d, 1H, J = 10,6), 8,14 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 7,8, 1,4Hz), 7,70 (d, 1H, J =

1,6Hz), 7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 83: Preparación del [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,0 g, rendimiento: 94 %).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,35 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 7,8, 1,4Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

10 **Ejemplo 84: Preparación del [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)**

- Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 4-cloro-5-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,1 g, rendimiento: 93 %).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,39 (d, 1H, J = 16,0), 8,20 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,6), 6,96 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 85: Preparación del [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)

- 20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (4,4 g, rendimiento: 91 %).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,63 (d, 1H, J = 6,6Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,28 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

25 **Ejemplo 86: Preparación del [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol (compuesto 1e)**

- Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 3,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento: 89 %).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,52 (d, 1H, J = 6,6Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4Hz), 7,28 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 8,0Hz), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 10,6Hz), 4,54 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 87: Preparación de 2-[(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3H-bencimidazol-5-carbonitrilo (compuesto 1e)

- 35 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 excepto en que usó la 3,4-diaminobenzonitrilo en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (78-5) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 90 %).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 12,63 (d, 1H, J = 6,6Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,5Hz), 7,88 (dt, 1H, J = 7,9, 1,4Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 15,1, 8,3Hz), 7,59 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,5Hz), 6,98 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,83 (dd, 1H, J = 10,6, 3,9Hz), 4,54 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,55Hz)

Ejemplo 88: Preparación de (S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

40 **(88-1) Preparación del éster metílico del ácido (S)-3-(metoximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 24)**

- Se disolvieron 3,0 g (9,5 mmol) de éster metílico del ácido (S)-3-(hidroximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 22) obtenido en (34-6) se disolvieron en 50 ml de THF. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente 1,1 g (28,6 mmol) de NaH. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 5 min. La solución se volvió a enfriar a 0 °C y se añadieron lentamente 120 ul (19,1 mmol) de MeI. La mezcla se puso a la misma temperatura durante 1-2 h y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. Cuando la reacción finalizó, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición lenta de una solución de HCl 1 N, y se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua destilada y solución saturada de cloruro de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=1/2) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 85 %).
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,36 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4), 6,82 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,68 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, J = 10,9, 1,3Hz), 4,09 (dd, 1H, J = 10,8, 2,8Hz), 3,89 (s, 3H), 3,62 (dd, 1H, J = 9,3, 6,2Hz), 3,48 (t, 1H, J = 9,0Hz), 3,39 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

(88-2) Preparación del ácido (S)-3-(metoximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico (compuesto 25)

Se disolvieron 2,5 g (7,6 mmol) del éster metílico del ácido (S)-3-(metoximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (88-1) en 25 ml de metanol. Se añadieron gota a gota al anterior 2,9 ml de hidróxido de sodio 4 N, se agitó a 60 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 11 ml de ácido clorhídrico 1 N y el sólido resultante se filtró. El material filtrado se lavó con agua destilada y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,80 (dd, 1H, 1,4 Hz), 4,72 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, J = 10,5, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, 5,8 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 9,5Hz), 3,40 (s, 3H), 228 (s, 3H)

(88-3) Preparación de (S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se disolvieron 2,0 g del ácido (S)-3-(metoximetil)-4-(5-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-carboxílico obtenidos en (88-2) en 95 ml de dimetilformamida. 1,0 g (6,4 mmol) de 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina, 1,8 ml (12,7 mmol) de diisopropiletilamina y 2,9 g (7,6 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio se añadieron al anterior y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 95 ml de ácido acético y se agitó a 75 °C durante 4 h, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente y concentración a presión reducida. Se disolvió el concentrado en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de clorhidrato de sodio, seguido por secado con sulfato de magnesio y concentración a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano=2/3) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 83 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,22 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8Hz), 7,27 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,64 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,5, 6,1Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,3Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

Ejemplo 89: Preparación de (S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-bromobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (88-3) para obtener el compuesto del título (2,3 g, 83 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,9Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,28 (m, 3H), 7,00 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 11,0, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 90: Preparación de (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 88 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,81 (d, 1H, J = 1,8Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,5, 1,9Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8Hz), 7,29 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 91: Preparación de (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (88-3) para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento: 84 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,97 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 5,8, 2,0Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,57 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,5), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 10,9, 2,7Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,5, 6,1Hz), 3,57 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 92: Preparación de (S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3-cloro-5-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,4 g, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,91 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,57 (d, 1H, J = 1,3Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J =

10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 10,9, 2,7Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,5, 6,2Hz), 3,58 (t, 1H, J = 9,1Hz), 3,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

Ejemplo 93: Preparación de (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,6 g, rendimiento: 92 %).
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,00 (d, 1H, J = 7,2Hz), 7,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,1, 1,3Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (d, 1H, J = 10,9), 4,63 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 10,9, 2,7Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,5, 6,1Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,4Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

10 **Ejemplo 94: Preparación de (S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 90 %).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,64 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H, J = 10,2, 1,5Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,3Hz), 4,63 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,3Hz), 3,57 (t, 1H, J = 9,0Hz), 3,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 95: Preparación de (S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (88-3) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,82 (m, 3H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,2, 1,5Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,3Hz), 4,63 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 11,0, 2,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,3Hz), 3,57 (t, 1H, J = 9,0Hz), 3,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

25 **Ejemplo 96: Preparación de (S)-8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3,5-bis-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 91 %).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,04 (d, 1H, J = 7,7Hz), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H, J = 7,6, 1,9Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,2, 1,4Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5Hz), 6,99 (t, 1H, J = 4,3Hz), 4,80 (d, 1H, J = 10,7Hz), 4,63 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,1Hz), 3,55 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 97: Preparación de (S)-8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3,5-dibromobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 87 %).

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H, J = 7,6, 1,9Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,2, 1,4Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5Hz), 6,99 (t, 1H, J = 4,3Hz), 4,80 (d, 1H, J = 10,7Hz), 4,63 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,1Hz), 3,55 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 98: Preparación de (S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-clorobenceno-1,2-diamina en vez de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina en (88-3) para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 93 %).

45 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,9, 4,8Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 9,2, 2,5Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 6,6, 1,5Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,04 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 4,3Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,64 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,7Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,5, 6,1Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 99: Preparación de (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 94 %).

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,3Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,81 (d, 1H, J = 1,8Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,5, 1,9Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8Hz), 7,29 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 100: Preparación de (S)-8-(6,7-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que se usó 3,4-dimetilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 91 %).

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,2Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,2Hz), 6,98 (t, 1H, J = 4,3Hz), 4,75 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,6, 6,1Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 101: Preparación de 2-[(S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzof1.41oxazin-8-il]-3H-bencimidazol-5-carbonitrilo (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3,4-diaminobenzonitrilo en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 89 %).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,16 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,57 (dd, 2H, J = 8,4, 1,5Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,83 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,64 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 102: Preparación de (S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento: 91 %).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,48 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,81 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,55 (t, 1H, J = 9,3Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 103: Preparación de (S)-8-(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-cloro-5-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 92 %).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,70 (d, 1H, J = 6,7), 7,56 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,47 (d, 1H, J = 9,4Hz), 7,28 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,62 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,7Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,2Hz), 3,54 (t, 1H, J = 9,3Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 104: Preparación de (S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 5-bromo-3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 88 %).

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,5, 2,3Hz), 7,28 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,4, 6,2Hz), 3,57 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 105: Preparación de (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 94 %).

40 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7,6Hz), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,81 (d, 1H, J = 10,8Hz), 4,63 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,55 (t, 1H, J = 9,1Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 106: Preparación de (S)-8-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-metoxibenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 87 %).

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,54 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 11,0, 1,4Hz), 4,63 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,86 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 107: Preparación de (S)-8-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 88 %).

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,2Hz), 7,58 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,25 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,79 (dd, 1H, J = 10,9, 1,3Hz), 4,61 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 10,9, 2,7Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,55 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 108: Preparación de (S)-3-(metoximetil)-8-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin- 2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1f)

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (3,7 g, rendimiento: 92 %).

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,14 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,26 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,04 (d, 1H, J = 7,7Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,75 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,62 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,40 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

Ejemplo 109: Preparación de (S)-3-(metoximetil)-8-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin- 2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1f)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la 4-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (3,6 g, rendimiento: 90 %).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,14 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,3, 1,3Hz), 6,98 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,75 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,62 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,40 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

Ejemplo 110: Preparación de (S)-8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (compuesto 1f)

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 88 excepto en que usó la benceno-1,2-diamina en lugar de la 4-terc-butilbenceno-1,2-diamina de (88-3) para obtener el compuesto del título (3,4 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,1Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5Hz), 7,64 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3Hz), 7,27 (m, 4H), 6,99 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 10,9, 1,4Hz), 4,62 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 10,9, 2,6Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0Hz), 3,56 (t, 1H, J = 9,2Hz), 3,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

30 Ejemplo experimental 1: Efecto inhibitor de la entrada de calcio mediante un receptor vainilloide

A fin de confirmar las actividades antagonistas de los compuestos inventivos, se examinaron los efectos inhibitor de los compuestos sobre la entrada de calcio como sigue.

1) Cultivo celular

35 La línea de células hVR-1-HEK293 es un cepa Tet-on de células 293 de riñón embrionario humano (HEK) transformada con un gen vainilloide-1 (pTRE2hyg-hVR-1 7,8kb). La línea celular puede modular la expresión de VR-1, dependiendo de si doxiciclina, un derivado de tetraciclina, está presente o no.

A fin de elucidar el efecto inhibitor sobre la entrada de calcio, se indujo la expresión de VR-1 cultivando la línea de células hVR-1-HEK293 en un medio que contenía doxiciclina durante 2 días.

40 Específicamente, se cultivaron células hVR-1-HEK293 en un matraz T75 hasta aproximadamente un 80 % de confluencia, separándolas del matraz tratándolas con solución de tripsina, y a continuación se recogieron mediante centrifugación. Las células se suspendieron en un medio que contenía 1 µg/ml de doxiciclina, y la suspensión resultante se diluyó a una concentración de 2~4x10⁵ células/ml. 100 µl de la suspensión resultante se colocaron en cada pocillo en una placa negra de 96 pocillos. Se cultivaron las células en una incubadora de CO₂ al 5 % a 37 °C durante 2 días, y se usaron para el siguiente procedimiento.

45 2) Preparación de las muestras del compuesto

Los compuestos preparados en los Ejemplos de la presente invención se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO) para obtener muestras del compuesto.

3) Medida de la entrada de calcio

50 Las células preparadas en 1) anteriores se cultivaron a 37 °C durante 90 min en una solución que contenía Fluo-3/AM, un colorante fluorescente, como indicador del calcio de tal manera que se permeó colorante fluorescente en las células. A continuación se lavaron las células tres veces con D-PBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) que contenía HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico) para eliminar el colorante

5 fluorescente residual. se añadieron 193µl de D-PBS a cada pocillo, seguido por la adición de diversas concentraciones (0,015~2000 nM) de los compuestos. A fin de estimular la entrada de calcio a través de un receptor vainilloide, se trataron las células con 1 µM de capsaicina. Se midió el efecto inhibitor de diversas concentraciones (0,015~2000 nM) de compuestos sobre la entrada del calcio intracelular usando un fluorímetro. Se usaron cantidades equivalentes de N-(4-terc-butilfenil)-4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxiamida (denominado también BCT) como grupo control. Los datos obtenidos se introdujeron en la ecuación de Hill representada por la fórmula I siguiente y se analizaron los valores:

[Fórmula I]

Flujo de entrada de calcio intracelular =

$$\frac{\text{intensidad fluorescente del grupo experimental} - \text{intensidad fluorescente del fondo}}{\text{intensidad fluorescente del control positivo} - \text{intensidad fluorescente del fondo}} \times 100$$

10 Se evaluaron las actividades inhibitoras a partir de los valores de entrada del calcio intracelular obtenidos de acuerdo con los siguientes criterios. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente. -: $Cl_{50} > 1000nM$; + : $Cl_{50} = 501 \sim 1000nM$; ++ : $Cl_{50} = 101 \sim 500nM$; +++ : $Cl_{50} = 20 \sim 100nM$; ++++ : $Cl_{50} < 20nM$

Tabla 1

Ejemplo	I.A.*	Ejemplo	I.A.	Ejemplo	I.A.	Ejemplo	I.A.	Ejemplo	I.A.
6	++	29	++	50	++++	71	++	92	++++
7	-	30	++	51	++++	72	+	93	++++
8	++	31	+++	52	++++	73	++	94	++++
9	++	32	++	53	++++	74	++	95	++++
10	++++	33	+++	54	++++	75	++	96	++++
11	+++	34	++++	55	++++	76	+++	97	++++
12	++	35	++++	56	++	77	+++	98	+++
13	+++	36	++++	57	+++	78	+++	99	+++
14	+++	37	+++	58	+++	79	+++	100	+++
15	++	38	++++	59	++++	80	++++	101	+++
16	++	39	++++	60	++++	81	++++	102	++++
17	-	40	+++	61	+++	82	+++	103	++++
18	+++	41	++++	62	++++	83	+++	104	++++
19	+++	42	+++	63	+++	84	+++	105	+++
20	+++	43	++++	64	++++	85	+++	106	++
21	++	44	++++	65	++++	86	++++	107	+
22	-	45	++++	66	++++	87	++++	108	++
25	+++	46	++++	67	++++	88	++++	109	++
26	++	47	++++	68	++++	89	++++	110	++
27	++	48	+++	69	+++	90	++++		
28	+++	49	++++	70	+++	91	++++		

* I. A.: actividad inhibitora.

15 Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención mostraron una Cl_{50} que variaba desde 0,5nM a 2,2 nM. Por el contrario, el grupo control al que se administró BCTC mostró una Cl_{50} que variaba desde 1,9nM a 3,7nM. Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención tienen excelentes

actividades inhibitoras sobre la entrada de calcio.

Ejemplo experimental 2: Efecto sobre el dolor

5 A fin de evaluar el efecto sobre el dolor de los compuestos preparados en los Ejemplos, se verificaron comportamientos tales como el giro o la contorsión del cuerpo como resultado del dolor mediante el experimento de contorsión inducido por la fenil-p-quinona (PBQ) usando ratones.

10 Se usaron ratones machos ICR de 5 semanas de edad como animales experimentales y PBQ (0,02 %), como un estimulador químico. Se usaron suspensiones de 20 mg de los compuestos de la presente invención y un excipiente tal como Na-CMC (carboximetilcelulosa de sodio) en 10 ml de solución salina como compuestos de ensayo. Se administraron por vía oral los compuestos de ensayo a los ratones tras 1 hora, se administró PBQ por vía intraperitoneal en una cantidad de 10 ml por kg de peso corporal. Asimismo, como grupo control, se administraron cantidades equivalentes de BCTC. Se midió el número de contorsiones de cada ratón durante 10 min comenzando desde 5 min después de la administración, y se verificó el efecto analgésico contando el número reducido en comparación con el grupo al que se administró solo excipiente y calculando el tanto por ciento de tasa inhibitora de acuerdo con la Fórmula 2 siguiente.

15 **[Fórmula 2]**

$$\% \text{ tasa de inhibición} = (\text{N}^\circ \text{ de contorsiones del grupo de control} - \text{N}^\circ \text{ de contorsiones del grupo de ensayo}) / \text{N}^\circ \text{ de contorsiones del grupo de control} \times 100$$

Se evaluó la actividad inhibitora a partir del % de tasa de inhibición obtenido, de acuerdo con los siguientes parámetros. + : <20 %; ++ : 20-50 %; +++ : 51-80 %; ++++ : > 80 %

20

Tabla 2

Ejemplo	I.A.*	Ejemplo	I.A.	Ejemplo	I.A.
18	+	46	++	87	+++
19	++	47	++	88	++
20	++	48	++	89	+++
25	+	49	+++	90	+++
28	+	50	+	91	++
31	++	51	+	92	++
33	+++	52	++	93	++
34	+	53	+	94	+++
35	+++	59	+++	95	+++
36	+++	60	+++	96	++++
37	+++	66	+++	97	++
38	+++	67	+++	98	++
39	+++	68	+++	99	++++
40	++++	69	+++	100	++
41	++	80	+++	101	+++
42	+++	81	+++	102	+++
43	++	82	+++	103	+++
44	++++	85	+++	104	+++
45	+++	86	+++		

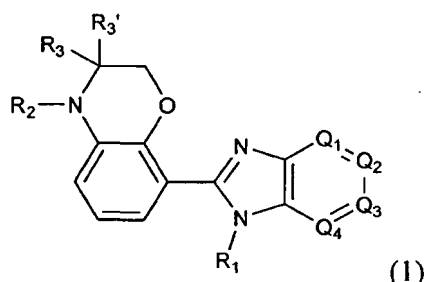
* I. A.: actividad inhibitora

Como se puede observar en la Tabla 2, la mayoría de los compuestos de la presente invención mostraron tasas de inhibición del 50 % o más (máximo 97 %). Por el contrario, el grupo control mostró 33 %(++). Estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención tienen excelentes actividades analgésicas.

- 5 Por consiguiente, se pueden usar los derivados de benzooxazina bencimidazol de la presente invención para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad antagonista de los receptores vainilloides, por ejemplo, dolores tales como dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia; neuropatía; daños neuronales; neuropatía diabética; trastornos neurológicos; neurodermatitis; ictus; hipersensibilidad de la vejiga; obesidad; síndrome de intestino irritable; trastornos respiratorios tales como tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; glaucoma; quemaduras; psoriasis; prurito; vómito; irritación de la piel, ojo,
- 10 y membranas mucosas; y enfermedades inflamatorias tales como esofagitis con reflujo, úlceras gástricas duodenales y enfermedades inflamatorias del intestino.

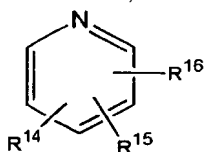
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en la que,

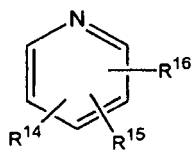
- 5 R^1 es hidrógeno ($CR^aR^{a'}$) $_mR^b$, siendo cada R^a y $R^{a'}$ independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₈; alquenido C₂-C₈; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azido; amino; fenilo; bencilo; alcoxi C₁-C₆; alquilamino C₁-C₆; o alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo sustituidos que tienen uno o más grupos R^c ; y siendo R^b hidrógeno; hidroxilo; ciano; nitro; azido; fenilo; bencilo o bencilo sustituidos que tienen uno o más grupos R^c ; en el que R^c es halógeno; ciano; nitro; azido; fenilo; bencilo; C(=O) R^d ; C(=O)OR d ; C(=O)NR $^dR^d$; OR d ; OC(=O) R^e ; OC(=O)OR e ; OC(=O)NR $^dR^d$; O alquilo C₁-C₆ OR d ; OalquiloC₁-C₆NR $^dR^d$; SR d ; S(=O) R^e ; S(=O) $_2R^e$; S(=O) $_2NR^dR^d$; CR d =NR d ; NR $^dR^d$; NR d C(=O) R^e ; NR d C(=O)OR e ; NR d C(=O)NR $^dR^d$; NR d C(=NR d)NR $^dR^d$; NR d S(=O) $_2R^e$; NR d OR d ; NR d alquiloC₁-C₆NR $^dR^d$; o NR d alquil C₁-C₆OR d ; en la que R^d es hidrógeno o R^e ; siendo R^e fenilo; bencilo; alquilo C₁-C₆; o fenilo, bencilo o alquilo C₁-C₆ sustituidos que tienen uno o más grupos hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-4, amino, alquilamino C₁-C₄ o di(alquil C₁-C₄)amino; y m es 0, 1, o 2;
- 15 R^2 es (CH₂) $_p$ U en el que p es 0, 1, o 2; y U es morfolinilo, o



- 20 R^{14} , R^{15} y R^{16} son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo; alquenido C₂-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; hidroxialquilo C₁-C₆; ciano; sulfanilo; urea; amino; carboxilo; amino sustituido, o carboxilo que tiene uno o dos grupos alquilo C₁-C₃; o dos cualquiera de R^{14} , R^{15} y R^{16} estando condensados entre sí para formar un anillo heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o insaturado;
- 25 R^3 y R^3 son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alquenido C₂-C₁₀; alquinilo C₂-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀; bicicloalquilo C₈-C₁₄; cicloalquenido C₃-C₁₀; bicicloalquenido C₈-C₁₄; heterocicloalquilo C₃-C₇; heterobicicloalquilo C₇-C₁₀; hidroxialquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₈; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azido; amino; hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₀, alquenido C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀; bicicloalquilo C₈-C₁₄, cicloalquenido C₃-C₁₀, bicicloalquenido C₈-C₁₄, heterocicloalquilo C₃-C₇ o heterobicicloalquilo C₇-C₁₀ sustituido que tiene uno o más sustituyentes R^f ; fenilo; naftilo; bencilo; heteroarilo C₅-C₁₀; o fenilo, naftilo, bencilo o heteroarilo C₅-C₁₀ sustituidos que tienen uno o más sustituyentes R^f ; en donde
- 30 Q^1 es N o CR 4 ;
 Q^2 es N o CR 5 ;
 Q^3 es N o CR 6 ;
 Q^4 es N o CR 7 ;
 R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son independientemente hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alquenido C₂-C₁₀; alquinilo C₂-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀;
- 35 bicicloalquilo C₈-C₁₄; cicloalquenido C₃-C₁₀; bicicloalquenido C₈-C₁₄; heterocicloalquilo C₃-C₇; heterobicicloalquilo C₇-C₁₀; alcoxi C₁-C₈; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azido; amino; alquilo C₃-C₁₀, alquenido C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀; bicicloalquilo C₈-C₁₄, cicloalquenido C₃-C₁₀, bicicloalquenido C₈-C₁₄, heterocicloalquilo C₃-C₇ o heterobicicloalquilo C₇-C₁₀ sustituidos que tienen uno o más grupos R^h ; fenilo; naftilo; bencilo; heteroarilo C₅-C₁₀; fenilo, naftilo, bencilo o heteroarilo C₅-C₁₀ sustituidos que tienen uno o más sustituyentes R^h ; C(=O) R^i ; C(=O)OR i ; C(=O)NR $^iR^i$; OR i ; OC(=O) R^i ; OC(=O)OR i ; OC(=O)NR $^iR^i$; OalquiloC₁-C₆OR i ; O alquilo C₁-C₆ NR $^iR^i$; SR i ; S(=O) R^j ; S(=O) $_2R^j$; S(=O) $_2NR^iR^i$; CR i =NR i ; NR $^iR^i$; NR i C(=O) R^j ; NR i C(=O)OR j ; NR i C(=O)NR $^iR^i$; NR i C(=NR i)NR $^iR^i$; NR i S(=O) $_2R^j$; NR i OR i ; NR i alquilo C₁-C₆NR $^iR^i$; o NR i alquilo C₁-C₆ OR i ; o dos cualquiera de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 estando condensados entre sí para formar un anillo heteromonocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo heterobicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de uno a cuatro grupos nitrógeno, oxígeno o azufre; en las que R^f y R^h son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; alquenido C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; cicloalquenido C₅-C₈; heterocicloalquilo C₃-C₅; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halógeno; azido; nitro; ciano; fenilo; bencilo; C(=O) R^i ; -C(O)OR i ; C(=O)NR $^iR^i$; OR i ; OC(=O) R^i ; OC(=O)OR i ;
- 45

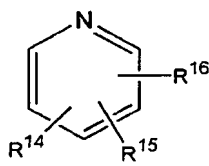
5 OC(=O)NRⁱR^j; Oalquilo C₁-C₆OR^d; O alquilo C₁-C₆ NRⁱR^j; SRⁱ; S(=O)Rⁱ; S(=O)₂Rⁱ; S(=O)₂NRⁱR^j; CRⁱ=NR^j; NRⁱR^j; NRⁱC(=O)Rⁱ; NRⁱC(=O)ORⁱ; NR^dC(=O)NRⁱR^j; NRⁱC(=NR^j)NRⁱR^j; NRⁱS(=O)₂Rⁱ; NRⁱORⁱ; NR alquilo C₁-C₆ NRⁱR^j; o NRⁱ alquilo C₁-C₆ ORⁱ; y Rⁱ es hidrógeno o R^j; siendo Rⁱ fenilo; bencilo; alquilo C₁-C₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalqueno C₅₋₆; heterocicloalquilo C₃₋₆; fenilo, bencilo o alquilo C₁-C₆ sustituidos que tienen uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, amino, grupos alquilamino C₁₋₄ o di(alquilo C₁₋₄)amino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, R¹ es hidrógeno; R² es (CH₂)_pU, en la que p es 0, 1, o 2, y U es morfolinilo o



10 R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₂, alqueno C₂₋₃, alcoxi C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂, haloalcoxi C₁₋₂, halógeno, hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₆; R³ y R^{3'} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; y Q¹ es CR⁴, Q² es CR⁵, Q³ es CR⁶ y Q⁴ es CR⁷, en donde R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno,
15 alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂, haloalcoxi C₁₋₂, halógeno, hidroxilo o ciano.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R¹ es hidrógeno; R² es (CH₂)_pU, en la que p es 0, y U es



20 R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₂, alqueno C₂₋₃, alcoxi C₁₋₂ o halógeno; R³ y R^{3'} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; y Q¹ es CR⁴, Q² es CR⁵, Q³ es CR⁶, Q⁴ es CR⁷, en donde R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₄, alquilo, alcoxi C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂, haloalcoxi C₁₋₂, halógeno, hidroxilo o ciano.

25 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, que se selecciona entre el grupo que consiste de:

- 6) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 7) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 8) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 30 9) 8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 10) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 11) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 12) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridin-2-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 13) 4-(5-bromo-piridin-2-il)-8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 35 14) 8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 15) 6-[8-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-piridin-3-il-metano
- 16) 4-(3-cloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 17) 8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 18) 4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 40 19) 4-(5-bromo-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 20) 4-(5-cloro-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 21) 8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 22) 8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 23) 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 45 24) 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridin-3-il-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 25) 4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 26) 8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 27) 8-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 28) 8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 50 29) 8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 30) 8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 31) 8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,

- 32) 8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 33) 8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
 34) [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 5 35) [(S)-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 36) [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 38) [(S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 39) [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 10 40) [(S)-8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 41) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 42) [(S)-8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 15 43) [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 44) [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 45) [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 20 46) [(S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 47) [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 48) [(S)-8-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 25 49) [(S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 50) [(S)-8-(4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 51) [(S)-8-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 52) [(S)-8-(4,5-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 30 53) [(S)-8-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 54) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 55) [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 35 56) (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo,
 57) [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 58) [(S)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 59) [(S)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 40 60) [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 61) [(S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 62) [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 45 63) [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 64) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 65) [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 66) [(S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 50 67) [(S)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 68) [(S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 69) [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
 55 70) [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
 71) ((S)-8-(4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 72) (S)-8-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol,
 60 73) (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo,
 74) (S)-8-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 75) (S)-8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 65 76) (S)-8-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)metanol
 77) (S)-8-(4,5-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-vinilpiridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-

- il)metanol
- 78) [(S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
- 79) [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
- 80) [(S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
- 81) [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
- 82) [(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
- 83) [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
- 84) [(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
- 85) [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol,
- 86) [(S)-8-(4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol
- 87) 2-[(S)-4-(5-etil-piridin-2-il)-3-hidroximetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3H-bencimidazol-5-carbonitrilo
- 88) (S)-8-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 89) (S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 91) (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 92) (S)-8-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 93) (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 94) (S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 95) (S)-8-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 96) (S)-8-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 97) (S)-8-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 98) (S)-8-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 99) (S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-8-(6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- 100) (S)-8-(6,7-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 101) 2-[(S)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il]-3H-bencimidazol-5-carbonitrilo
- 102) (S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 103) (S)-8-(5-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 104) (S)-8-(6-bromo-4-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 105) (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina,
- 106) (S)-8-(6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,
- 107) (S)-8-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,
- 108) (S)-3-(metoximetil)-8-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina,
- 109) (S)-3-(metoximetil)-8-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, y
- 110) (S)-8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(metoximetil)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, que se selecciona entre el grupo que consiste de:
- [(S)-8-(6-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
- [(S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
- [(S)-8-(6-bromo-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol;
- (S)-8-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metoximetil-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
- [(S)-8-(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol; y

[(S)-8-(6-cloro-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-(5-metil-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il]-metanol.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la fórmula (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la prevención y el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad antagonista del receptor vainilloide seleccionada entre el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, obesidad, síndrome de intestino irritable, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glaucoma, quemaduras, psoriasis, prurito, vómito, irritación de la piel, ojos o membranas mucosas, esofagitis con reflujo, úlcera gástrica duodenal, enfermedades inflamatorias y sus combinaciones.