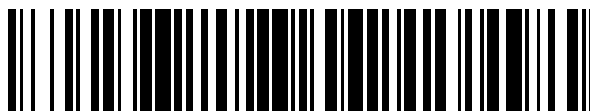


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 493**

51 Int. Cl.:

C07D 319/20 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2012 PCT/US2012/028843**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12125598**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2012 E 12711504 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2686310**

54 Título: **Inhibidores de benzodioxano de la producción de leucotrieno**

30 Prioridad:

14.03.2011 US 201161452329 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**ABEYWARDANE, ASITHA;
BURKE, MICHAEL J.;
KIRRANE, THOMAS MARTIN, JR.;
NETHERTON, MATTHEW RUSSELL;
PADYANA, ANIL KUMAR;
SMITH KEENAN, LANA LOUISE;
TAKAHASHI, HIDENORI;
TURNER, MICHAEL ROBERT;
ZHANG, QIANG y
ZHANG, QING**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 660 493 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

Inhibidores de benzodioxano de la producción de leucotrieno

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a benzodioxanos que son útiles como inhibidores de la leucotrieno A₄ hidrolasa (LTA₄H) y son, por tanto, útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos en los que interviene la actividad de los leucotrienos o se prolongan debido a la misma, incluyendo asma, alergia y enfermedades cardiovasculares, incluyendo aterosclerosis, infarto de miocardio y apoplejía. La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

15 Antecedentes de la invención

Los leucotrienos (LT) son lípidos oxidados que se producen mediante varios tipos de células, incluyendo neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos y macrófagos. La primera etapa asignada en la síntesis intracelular de los LT implica la oxidación de ácido araquidónico mediante 5-lipoxigenasa (5-LO) a leucotrieno A₄ (LTA₄), un proceso que requiere la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP). La leucotrieno A₄ hidrolasa (LTA₄H) cataliza la hidrólisis de la LTA₄ para producir leucotrieno B₄ (LTB₄). A través de la interacción de los receptores del LTB₄ (BLT1, BLT2), el LTB₄ estimula un conjunto de respuestas proinflamatorias (quimiotaxis de leucocitos, liberación de citocinas, etc.). La ruta de los leucotrienos se ha visto implicada en enfermedades en las que la inflamación es un componente crítico de la patología; estas incluyen cáncer, asma, aterosclerosis, colitis, glomerulonefritis y dolor (para una revisión, véase M. Peters-Golden y W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854). Otras publicaciones relacionadas con la leucotrieno A₄ hidrolasa son: C.A. Grice y col., Expert Opin. Ther. Patents, 2008, 18 (12), 1333-1350; documento US 4 918 092 y V. Sandanayaka y col., J. Med. Chem., 2010, 53(2), 573-585.

30 Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben la leucotrieno A₄ hidrolasa (LTA₄1-1) y, por tanto, son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos en los que interviene la actividad de los leucotrienos o se prolongan debido a la misma, incluyendo enfermedades cardiovasculares.

35 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y al uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

Descripción detallada de la invención

40 Definiciones:

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

DEA = dietilamina

45 DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA = diisopropiletilamina

DMA = dimetilacetamida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DME = dimetil éter

50 DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Et₂O = etiléter

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

55 IPA = alcohol de isopropilo

KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

TBTU = tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

60 TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

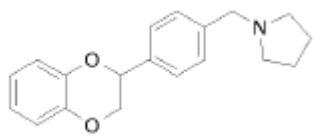
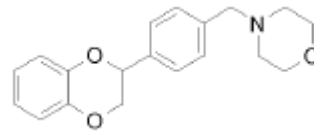
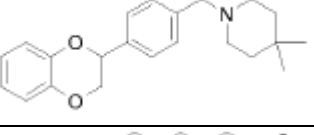
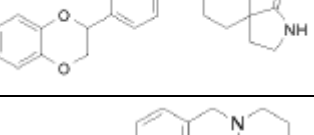
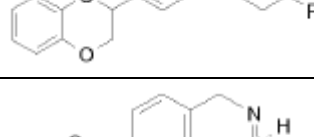
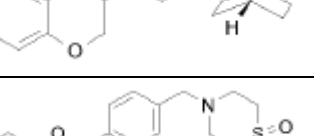
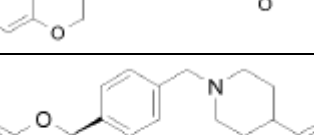
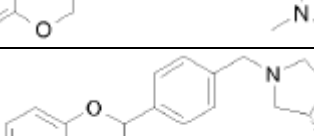
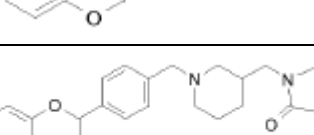
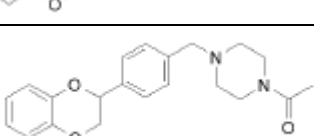

TMSCF₃ = (trifluorometil)trimetilsilano

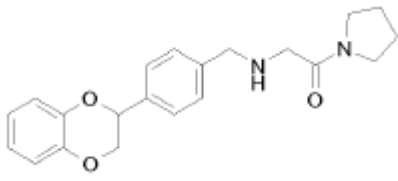
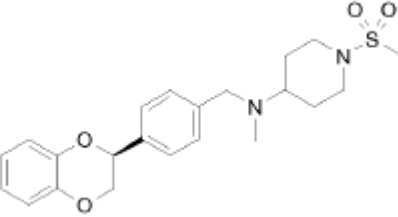
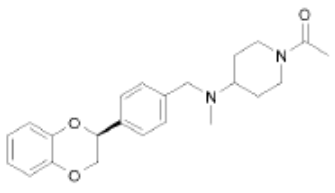
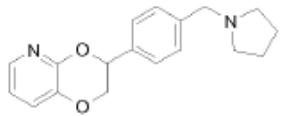
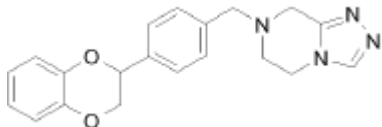
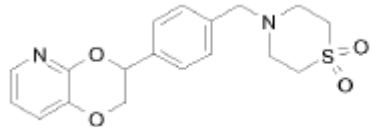
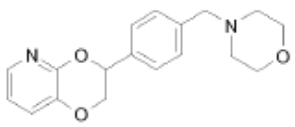
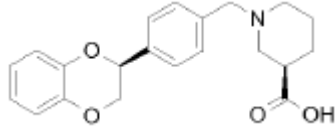
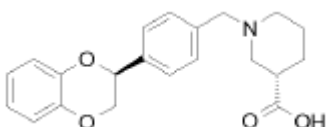
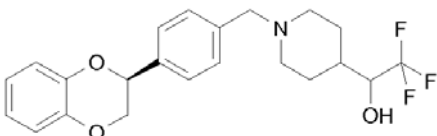
65 En su realización más amplia ("la primera realización de la invención"), la invención se refiere a compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

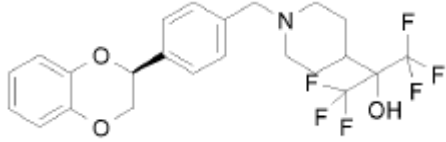
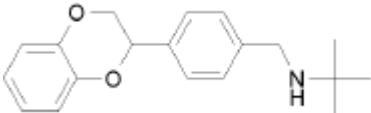
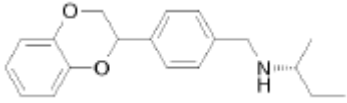
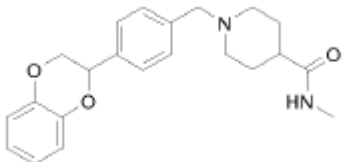
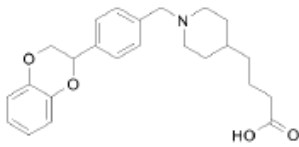
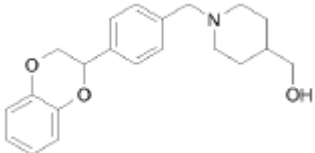
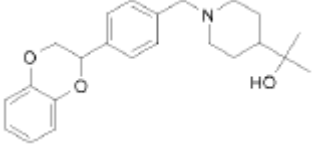
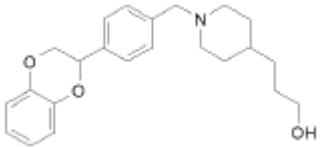
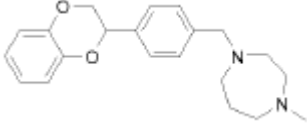
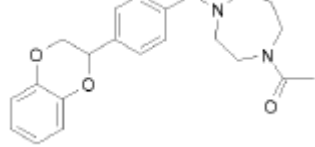
Los siguientes compuestos 68, 77, 81-83, 96, 104, 109, 117, 119, 125-127, 129, 136-139, 141-146, 148-150, 152, 154-155, 157-160, 162-165, 167-168, 175-176, 179-182, 186, 190 194, 200, 204, 206, 221-224, 231 y 233-235 son compuestos de la invención que se prepararon mediante los esquemas de síntesis generales, los ejemplos y los métodos conocidos en la técnica. Los compuestos señalados con un asterisco ("*") son ejemplos de referencia.

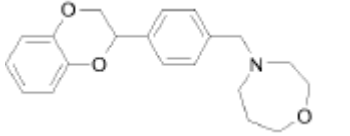
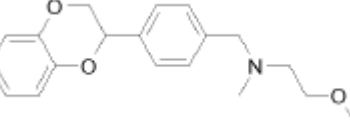
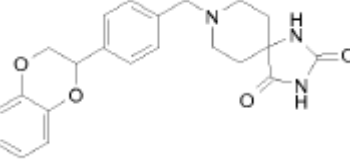
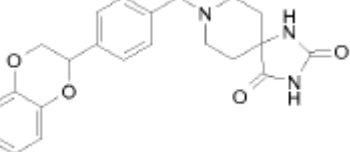
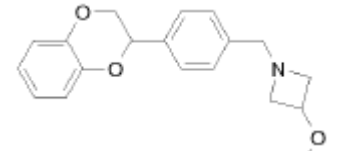
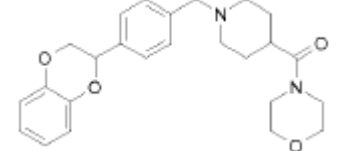
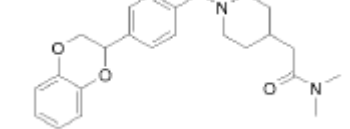
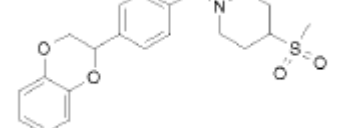
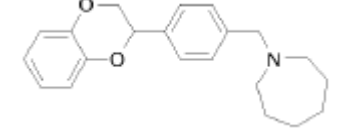
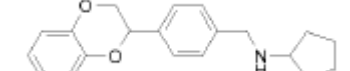
5

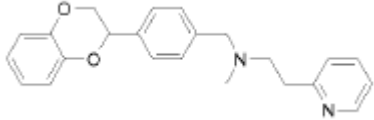
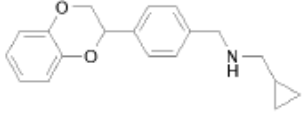
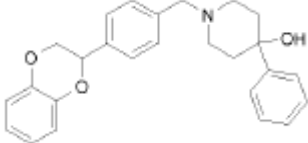
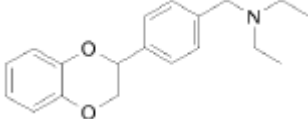
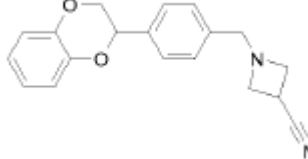
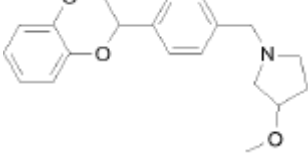
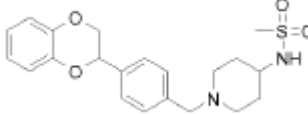
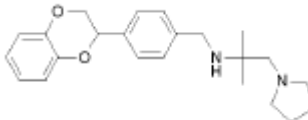
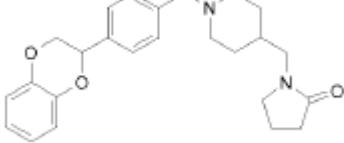
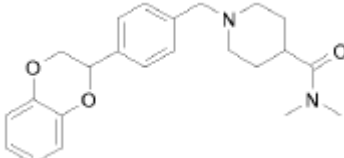
Tabla 1. Compuestos de la descripción. (Los ejemplos de referencia están señalados con un asterisco ("*").)

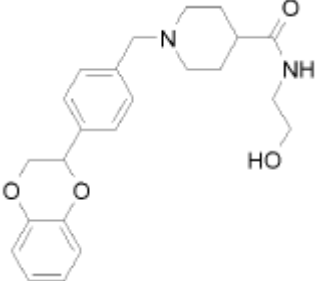
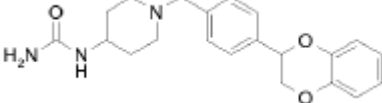
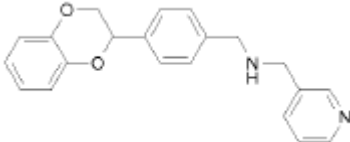
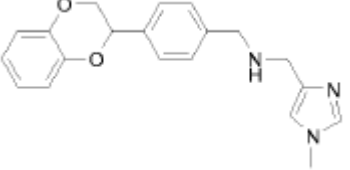
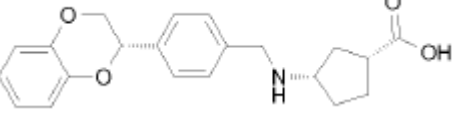
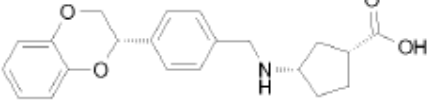
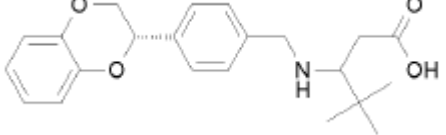
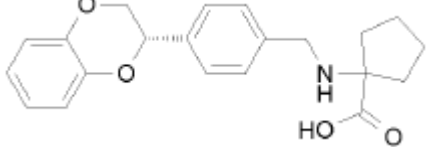
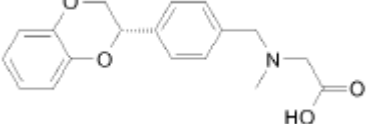
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
1*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]pirrolidina
2*		4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]morfolina
3*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-4,4-dimetilpiperidina
4*		8-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
5*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-4-fluoropiperidina
6*		(1S,4S)-7-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano
7*		4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]tiomorfolin 1,1-dióxido
8*		1-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]benzil]-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida
9*		(3S)-1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]pirrolidin-3-ol
10*		1-({1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]piperidin-3-il}metil)pirrolidin-2-ona
11*		1-[4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]piperazin-1-il]jetanona

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
12*		2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]amino}-1-(pirrolidin-1-il)etanona
13*		N-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]-N-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina
14*		1-[4-[[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]-(metil)amino]piperidin-1-il)etanona
15*		3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
16*		7-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
17*		3-[4-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
18*		3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
19*		Ácido (3R)-1-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]piperidin-3-carboxílico
20*		Ácido (3S)-1-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]piperidin-3-carboxílico
21*		1-(1-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)]bencil]piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol

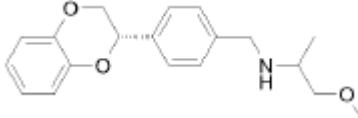
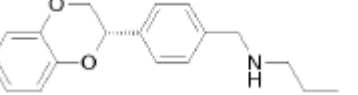
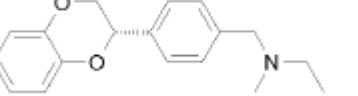
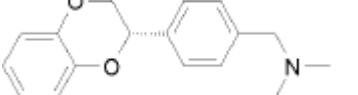
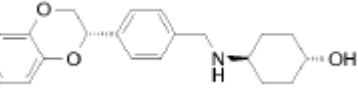
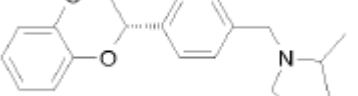
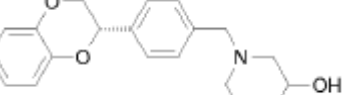
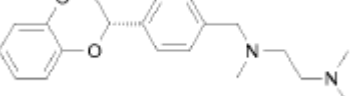
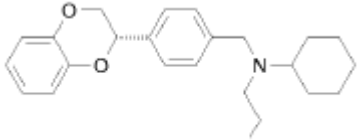
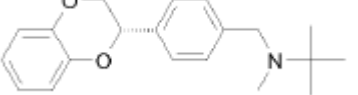
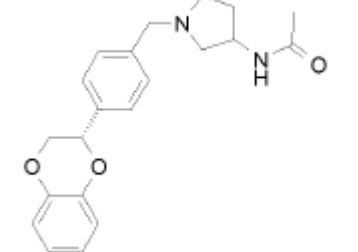
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
22*		2-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
23*		N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-2-metilpropan-2-amina
24*		(2R)-N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]butan-2-amina
25*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-N-metilpiperidin-4-carboxamida
26*		Ácido 4-{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]piperidin-4-il}butanoico
27*		{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]piperidin-4-il}metanol
28*		2-{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]piperidin-4-il}propan-2-ol
29*		3-{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]piperidin-4-il}propan-1-ol
30*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-4-metil-1,4-diazepano
31*		1-[4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-1,4-diazepan-1-il]etanona

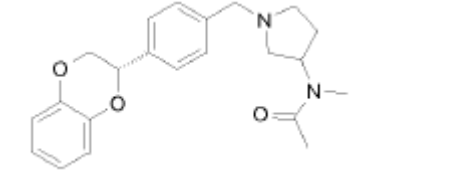
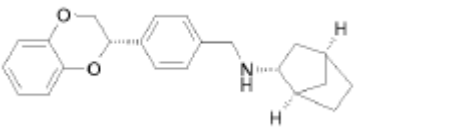
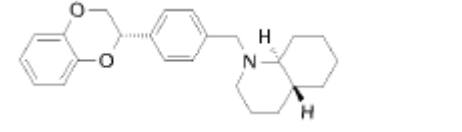
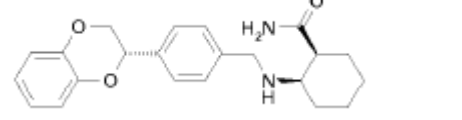
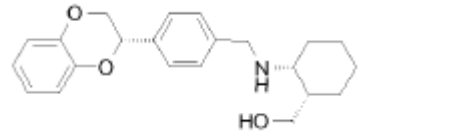
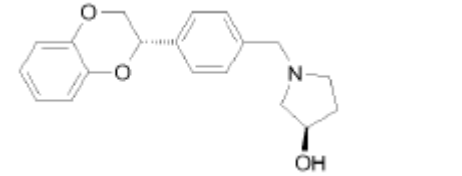
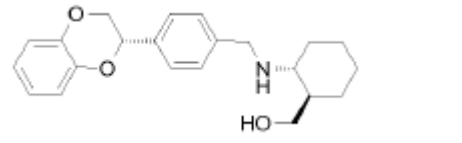
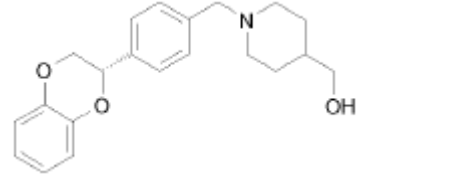
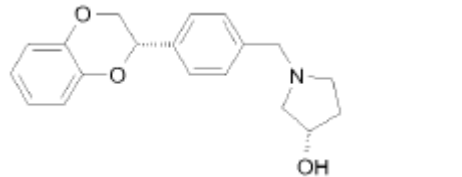
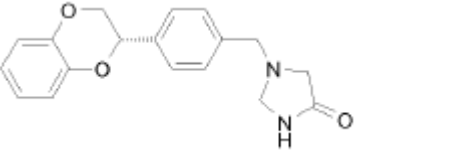
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
32*		4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-1,4-oxazepano
33*		N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-2-metoxi-N-metiletanamina
34*		(3R)-1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]pirrolidin-3-ol
35*		8-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-2,4-diona
36*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-3-metoxiazetidina
37*		{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]piperidin-4-il}(morfolin-4-il)metanona
38*		2-{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]piperidin-4-il}-N,N-dimetilacetamida
39*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]-4-(metilsulfonyl)piperidina
40*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]azepano
41*		N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]ciclopentanamina

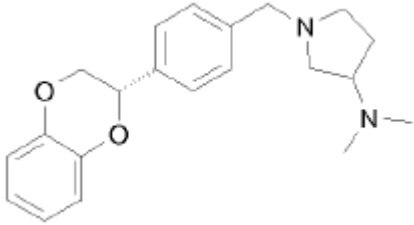
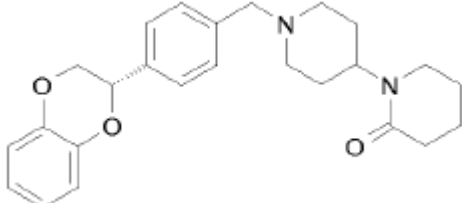
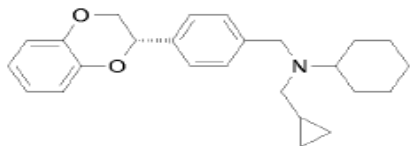
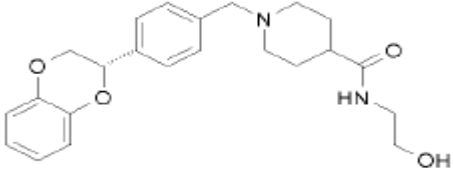
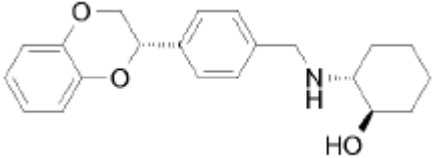
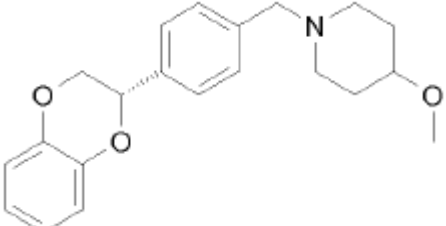
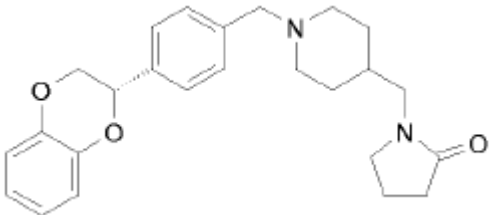
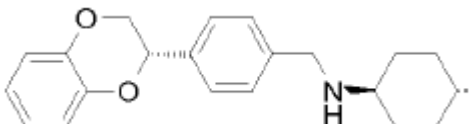
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
42*		N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina
43*		1-ciclopropil-N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]metanamina
44*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-4-fenilpiperidin-4-ol
45*		N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-N-etiletanamina
46*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]azetidín-3-carbonitrilo
47*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-3-metoxipirrolidina
48*		N-{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]piperidin-4-il}metanosulfonamida
49*		N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-2-metil-1-(pirrolidín-1-il)propan-2-amina
50*		1-({1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]piperidin-4-il}metil)pirrolidín-2-ona
51*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

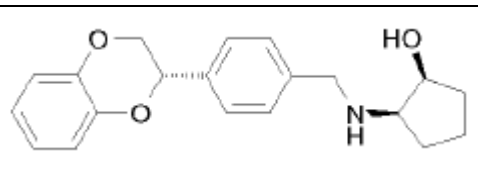
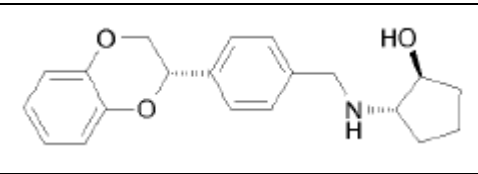
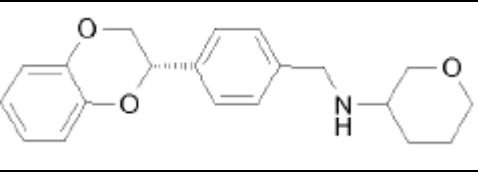
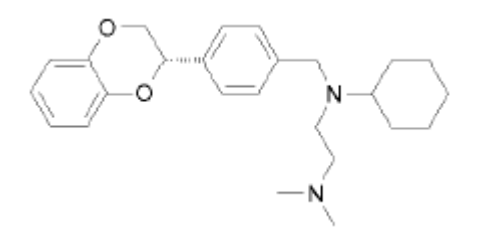
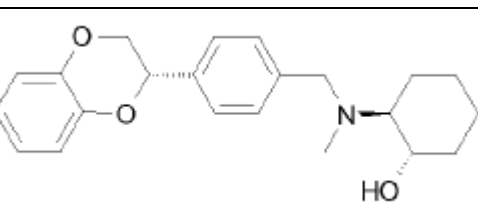
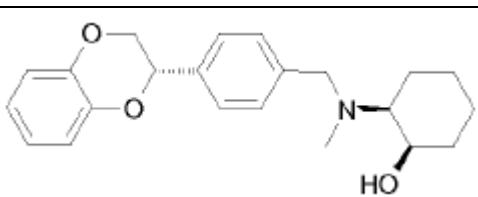
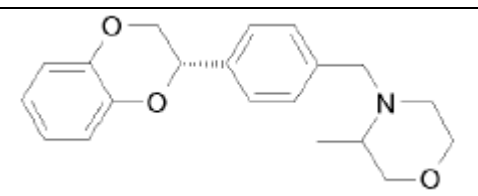
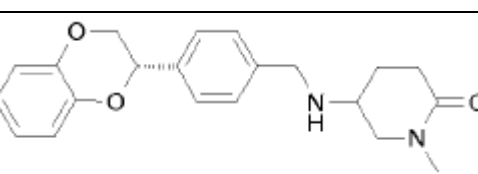
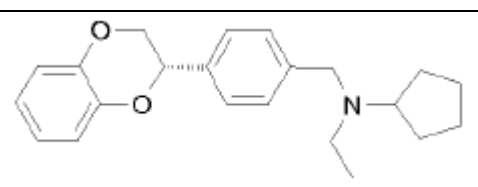
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
52*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)encil]-N-(2-hidroxietil)piperidin-4-carboxamida
53*		1-{1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)encil]piperidin-4-il}urea
54*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)encil]-N-(piridin-3-ilmetil)metanamina
55*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)encil]-N-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]metanamina
56*		Ácido 2-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]encil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico
57*		Ácido (1R,3S)-3-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]encil}-amino)ciclopentanocarboxílico
58*		Ácido 3-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]encil}amino)-4,4-dimetilpentanoico
59*		Ácido 1-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]encil}-amino)ciclopentanocarboxílico
60*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]encil}-N-metilglicina

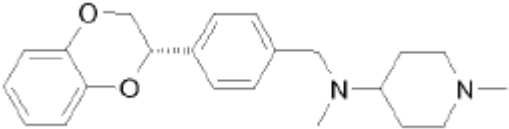
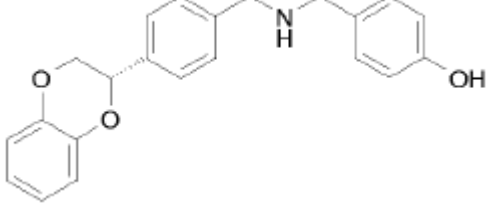
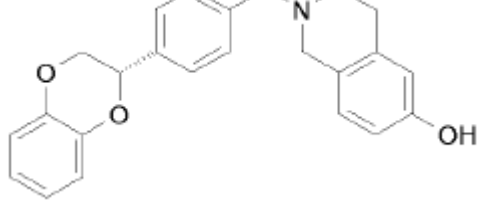
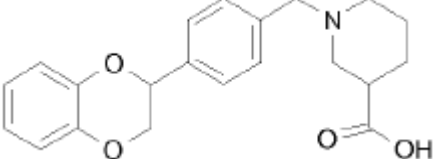
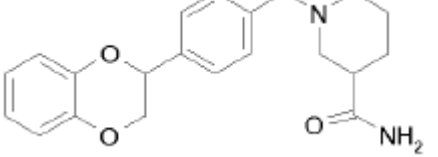
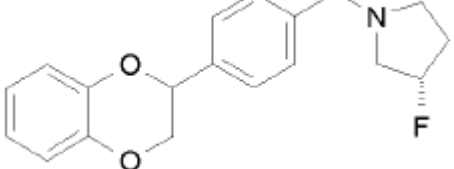
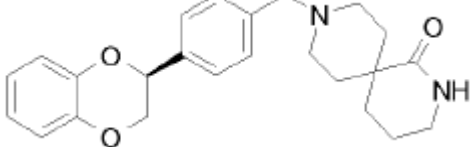
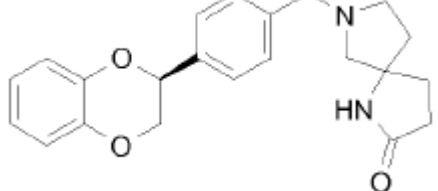
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
61*		Ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidin-3-carboxílico
62*		Ácido trans-4-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-amino)ciclohexanocarboxílico
63*		Ácido cis-4-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-amino)ciclohexanocarboxílico
64*		1-[(3R)-3-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)pirrolidin-1-il]etanona
65*		1-[(3S)-3-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)pirrolidin-1-il]etanona
66*		Trans-4-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-amino)ciclohexanocarboxamida
67*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-metilciclohexanamina
68		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metilpiperidina
69*		(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-3-il)metanol
70*		2-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)etanol
71*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}propan-2-amina

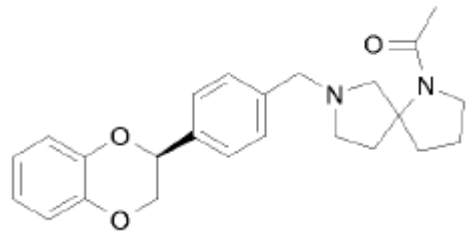
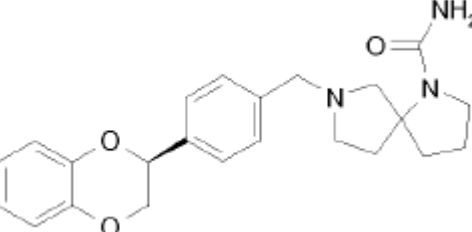
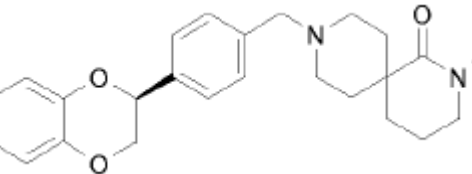
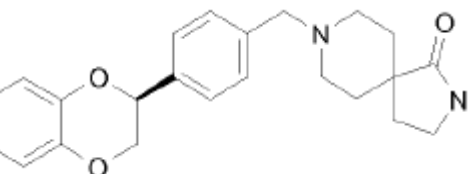
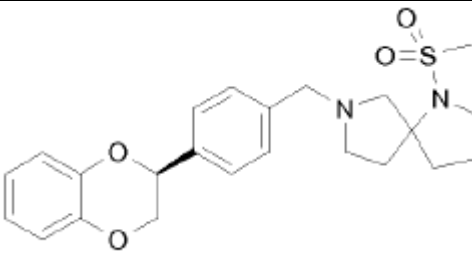
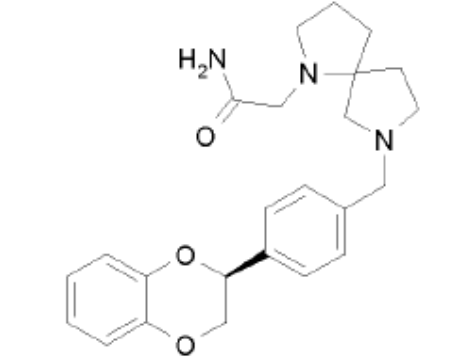
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
72*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1-metoxipropan-2-amina
73*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}propan-1-amina
74*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-metiletanamina
75*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]fenil}-N,N-dimetilmetanamina
76*		Trans-4-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)ciclohexanol
77		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metilpirrolidina
78*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-3-ol
79*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diamina
80*		2-(ciclohexil{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)etanol
81		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N,2-dimetilpropan-2-amina
82		N-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)pirrolidin-3-il)acetamida

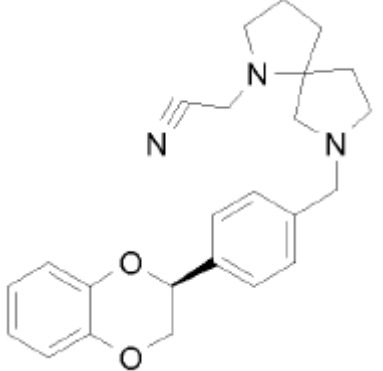
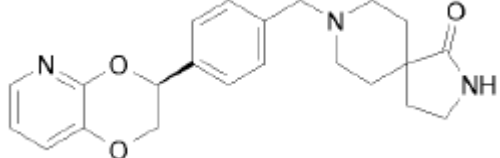
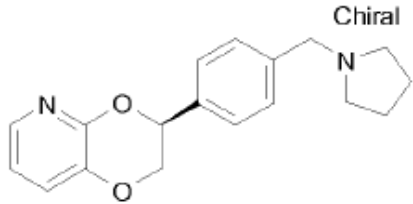
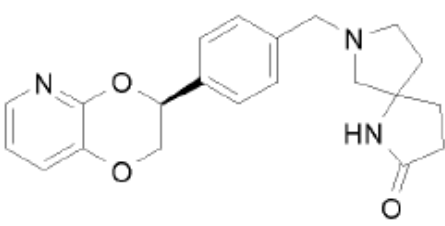
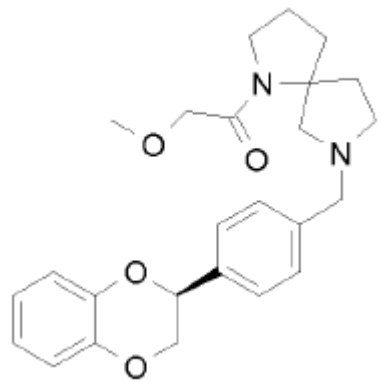
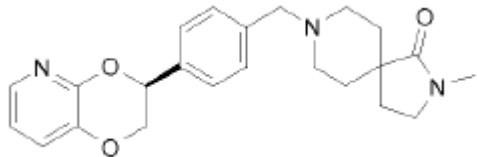
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
83		N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida
84*		(1R,2R,4S)-N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}biciclo[2.2.1]heptan-2-amina
85*		(4aR,8aS)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}decahidroquinolina
86*		(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil)-amino)ciclohexanocarboxamida
87*		[(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil)-amino)ciclohexil]metanol
88*		(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}pirrolidin-3-ol
89*		[(1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil)-amino)ciclohexil]metanol
90*		(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}piperidin-4-il)metanol
91*		(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}pirrolidin-3-ol
92*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]}bencil}imidazolidin-4-ona

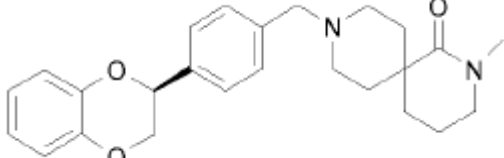
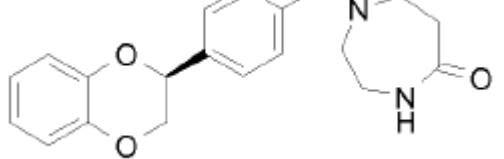
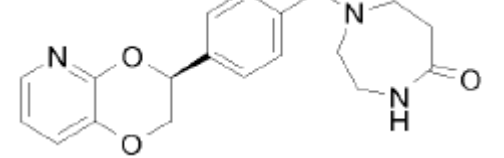
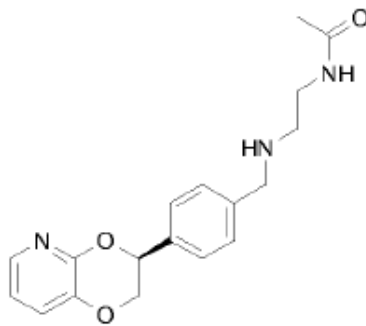
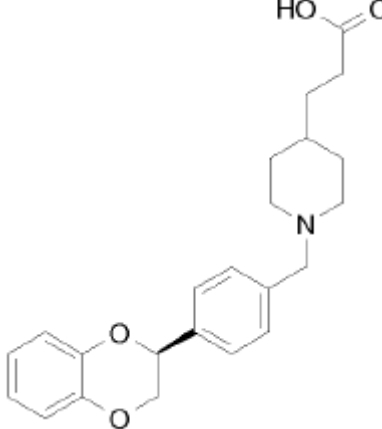
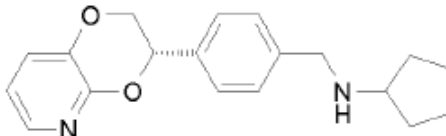
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
93*		1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina
94*		1'-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-1,4'-bipiperidin-2-ona
95*		N-(ciclopropilmetil)-N-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)ciclohexanamina
96		1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-N-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-carboxamida
97*		(1R,2R)-2-((4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)amino)ciclohexanol
98*		1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-4-metoxipiperidina
99*		1-[(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona
100*		Trans-N-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-4-metilciclohexanamina

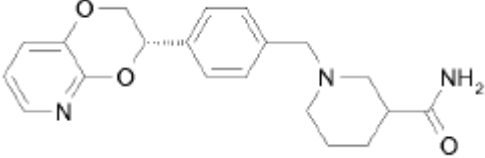
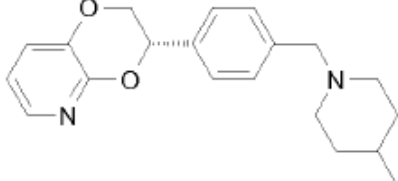
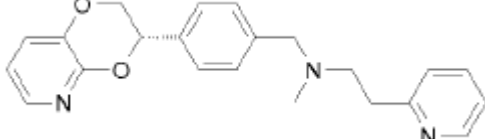
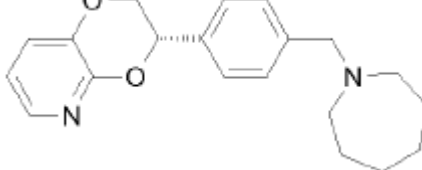
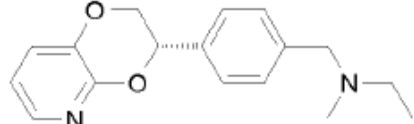
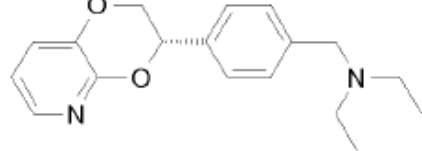
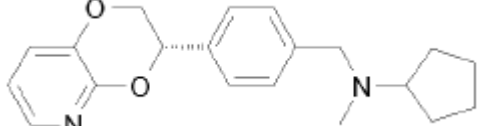
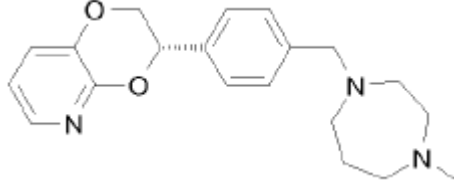
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
101*		(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)ciclopentanol
102*		(1S,2S)-2-({4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)ciclopentanol
103*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}tetrahidro-2H-piran-3-amina
104		N-ciclohexil-N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N',N'-dimetiletan-1,2-diamina
105*		(1S,2S)-2-{{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-(metil)amino}ciclohexanol
106*		(1R,2S)-2-{{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-(metil)amino}ciclohexanol
107*		4-{{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-3-metilmorfolina
108*		5-{{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino}-1-metilpiperidin-2-ona
109		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-etilciclopentanamina

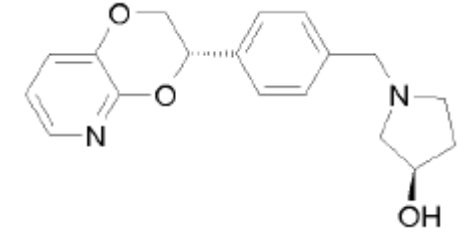
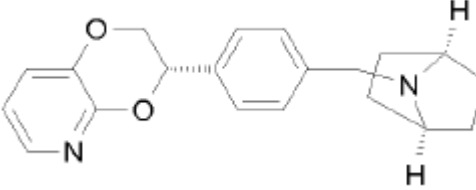
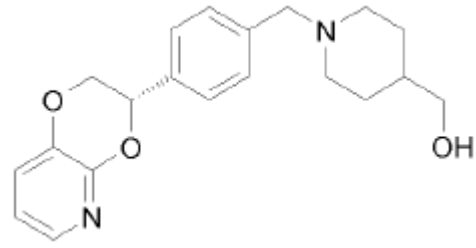
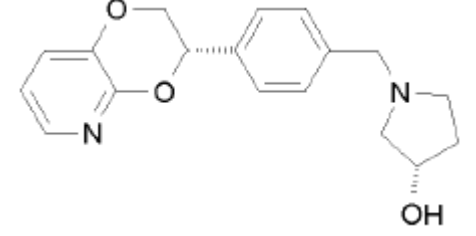
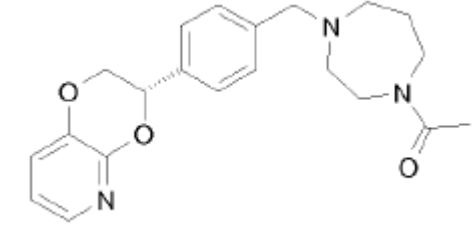
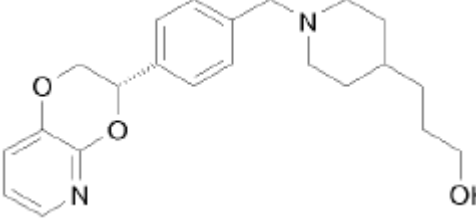
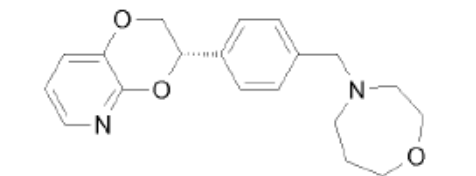
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
110*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]benzil}-N,1-dimetilpiperidin-4-amina
111*		4-[(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]benzil)amino]metil]fenol
112*		2-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]benzil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol
113*		Ácido 1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]piperidin-3-carboxílico
114*		1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]piperidin-3-carboxamida
115*		(3S)-1-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)benzil]-3-fluoropirrolidina
116*		9-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]benzil]-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona
117		7-[4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]benzil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona

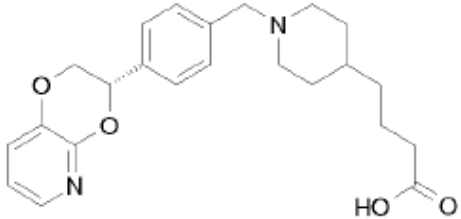
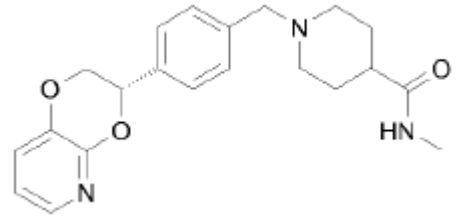
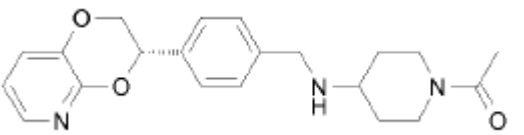
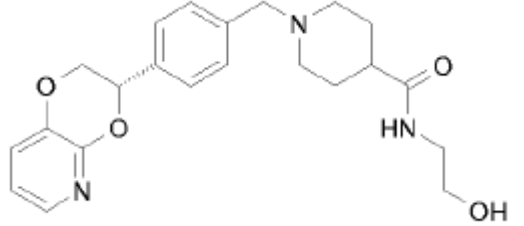
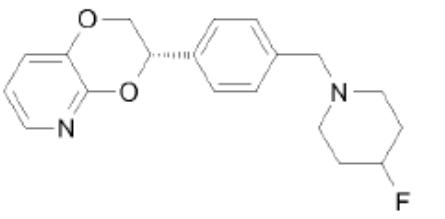
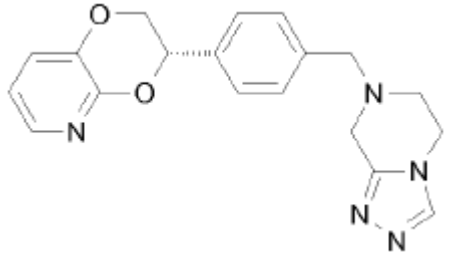
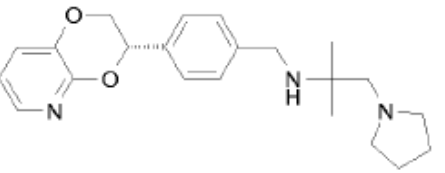
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
118*		1-(7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-il)etanona
119		7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxamida
120*		9-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metil-2,9-diazaespiro[5.5]undecan-1-ona
121*		8-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
122*		7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1-(metilsulfonil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonano
123*		2-(7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-il)acetamida

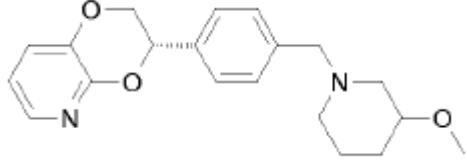
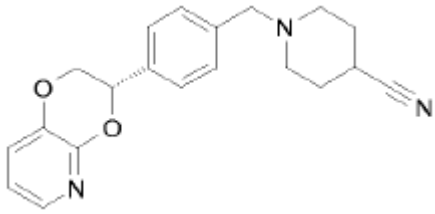
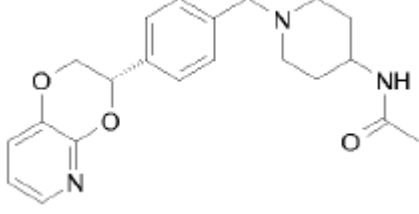
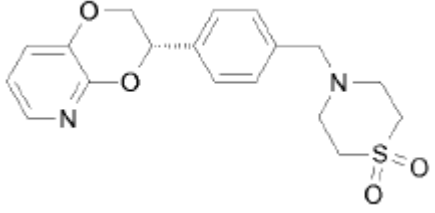
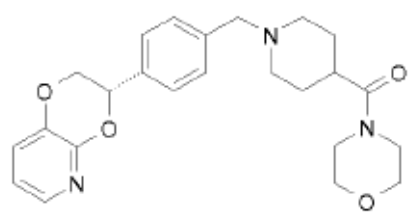
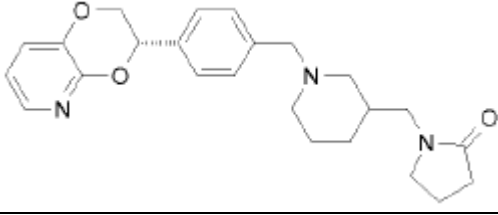
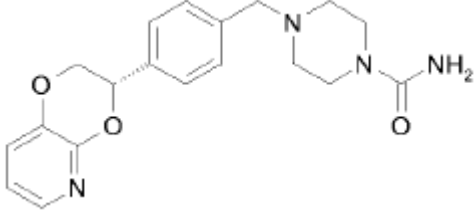
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
124*		(7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-il)acetoniitrilo
125		8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
126	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	(3S)-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
127		7-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona
128*		1-(7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-il)-2-metoxietanona
129		8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

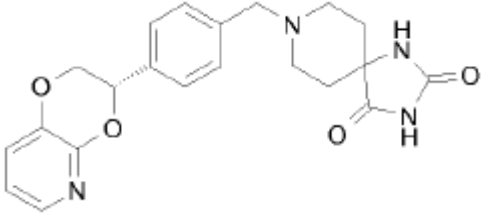
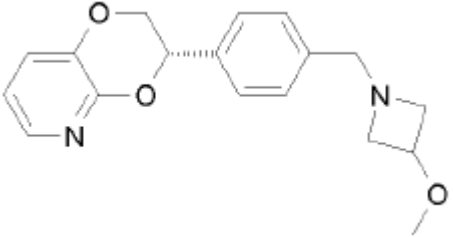
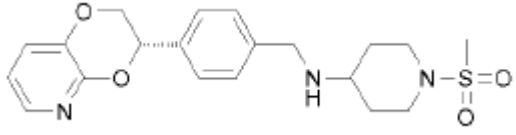
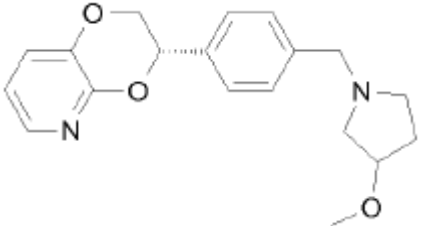
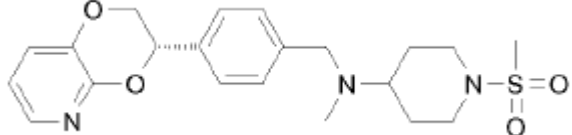
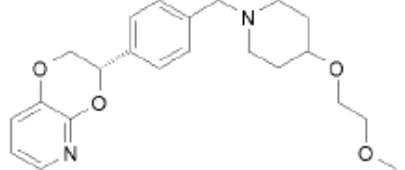
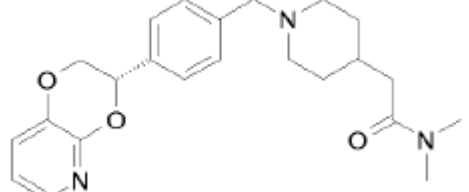
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
130*		9-[(S)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)-benzyl]-2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona
131*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,4-diazepan-5-ona
132*		1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,4-diazepan-5-ona
133*		N-[2-({4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}amino)etil]acetamida
134*		Ácido 3-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)propanoico
135*		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}ciclopentanamina

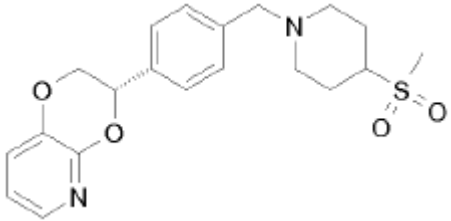
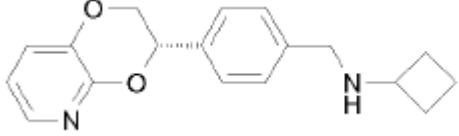
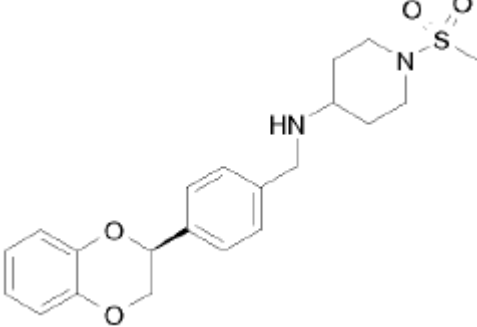
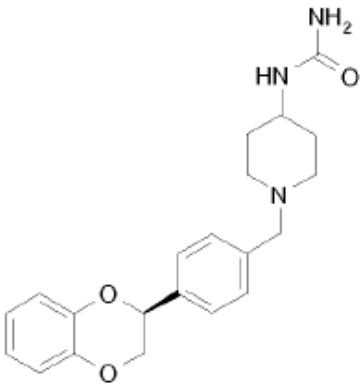
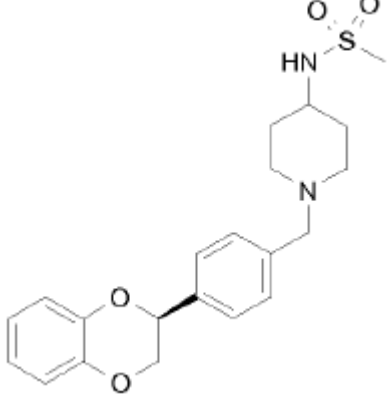
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
136		1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-carboxamida
137		(3S)-3-{4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
138		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina
139		(3S)-3-{4-(azepan-1-ilmetil)fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
140*		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metiletanamina
141		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-etiletanamina
142		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metilciclopentanamina
143		(3S)-3-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina

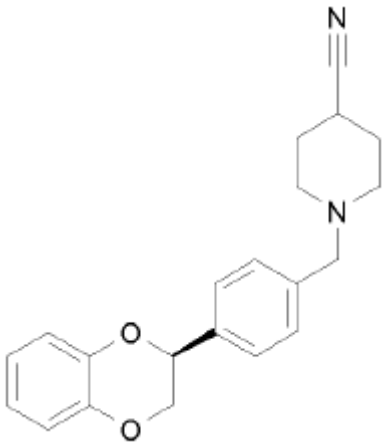
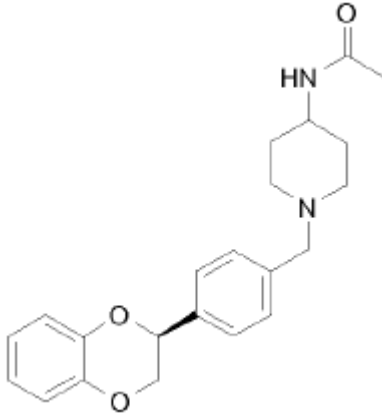
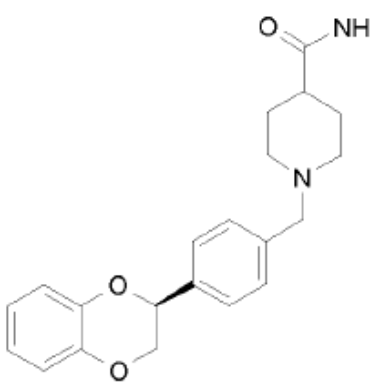
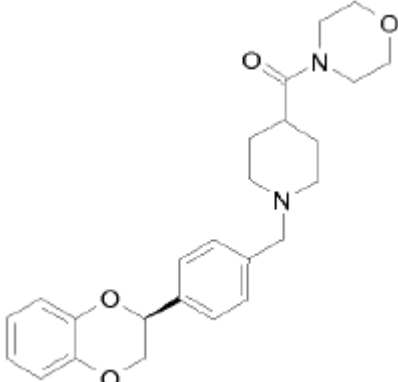
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
144		(3R)-1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}pirrolidin-3-ol
145		(3S)-3-{4-[(1S,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
146		(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metanol
147*		(3S)-1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}pirrolidin-3-ol
148		1-(4-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,4-diazepan-1-il)etanona
149		3-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)propan-1-ol
150		(3S)-3-{4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina

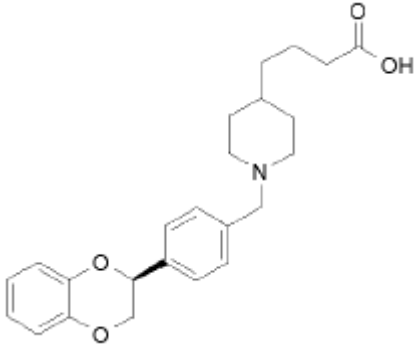
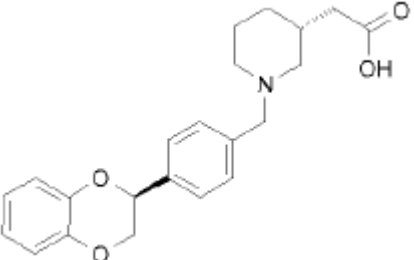
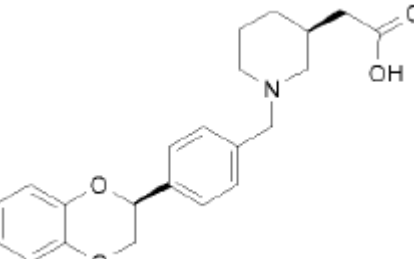
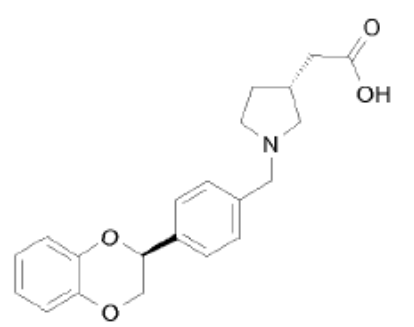
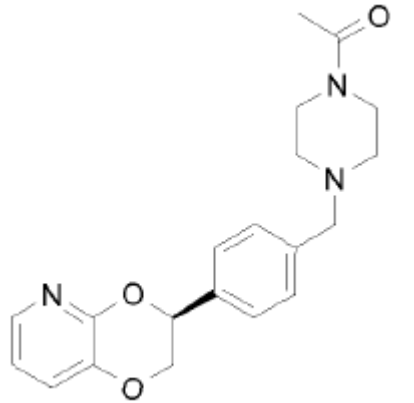
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
151*		Ácido 4-(1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]encil)piperidin-4-il)butanoico
152		1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]encil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida
153*		1-(4-((4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]encil)amino)piperidin-1-il)etanona
154		1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]encil)-N-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-carboxamida
155		(3S)-3-[4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
156*		(3S)-3-[4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
157		N-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]encil)-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-amina

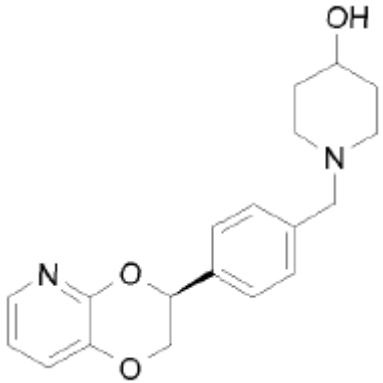
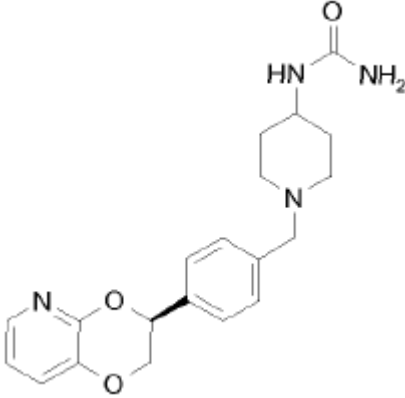
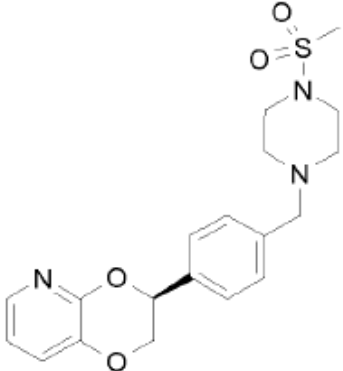
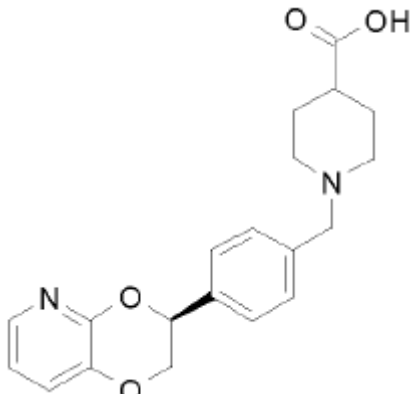
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
158		(3S)-3-{4-[(3-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
159		1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carbonitrilo
160		N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)acetamida
161*		(3S)-3-{4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
162		(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona
163		1-[(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-il)metil]pirrolidin-2-ona
164		4-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperazin-1-carboxamida

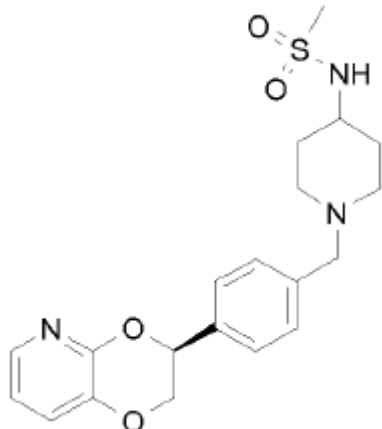
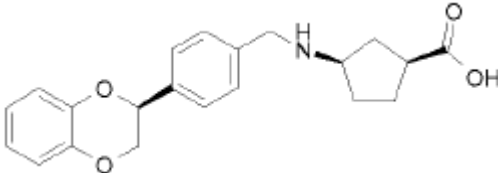
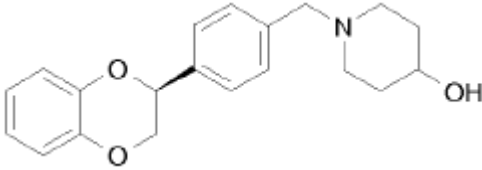
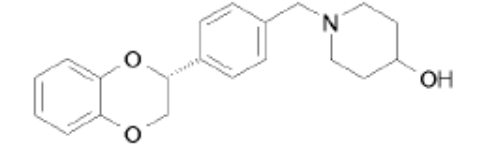
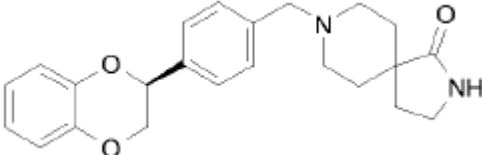
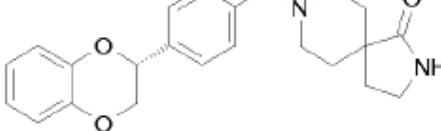
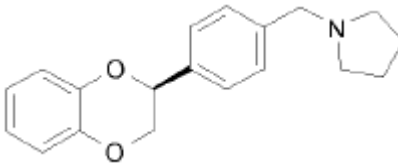
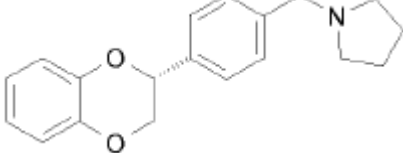
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
165		8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-2,4-diona
166*		(3S)-3-{4-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
167		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina
168		(3S)-3-{4-[(3-metoxipirrolidín-1-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
169*		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina
170*		(3S)-3-{4-[[4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
171*		2-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-N,N-dimetilacetamida

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
172*		(3S)-3-(4-{[4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il]metil}fenil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
173*		N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}ciclobutanamina
174*		N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina
175		1-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)urea
176		N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)metanosulfonamida

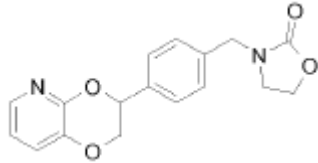
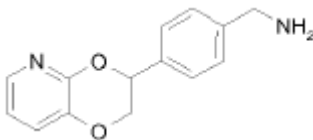
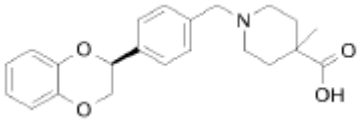
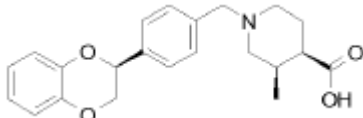
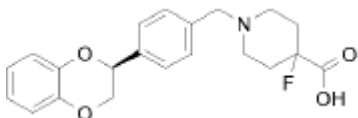
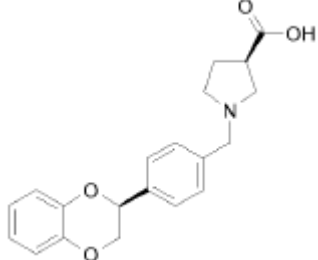
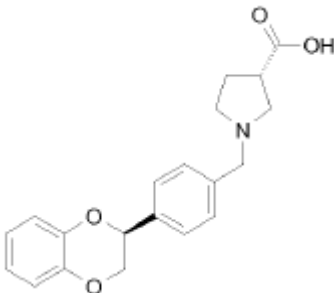
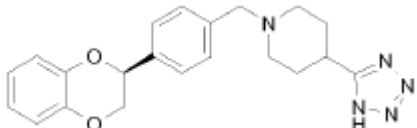
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
177*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-carbonitrilo
178*		N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)acetamida
179		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-metilpiperidin-4-carboxamida
180		(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona

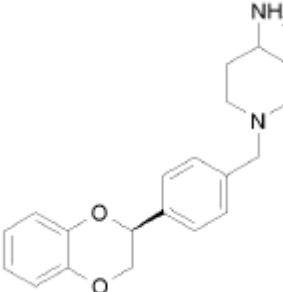
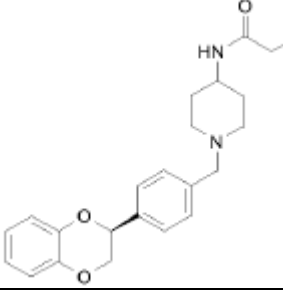
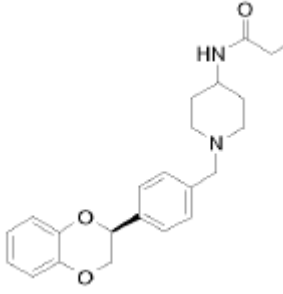
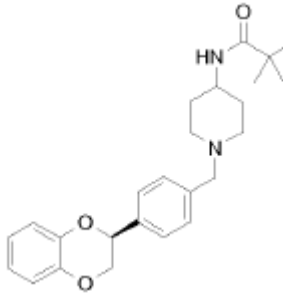
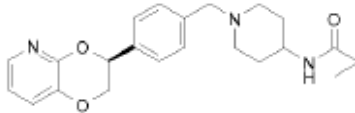
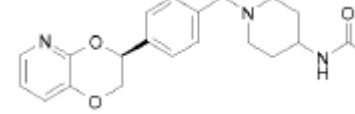
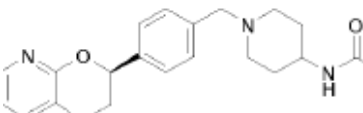
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
181		Ácido 4-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-4-il)butanoico
182		Ácido [(3R)-1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-3-il]acético
183*		Ácido [(3S)-1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-3-il]acético
184*		Ácido [(3R)-1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)pirrolidin-3-il]acético
185*		1-(4-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil)piperazin-1-il)etanona

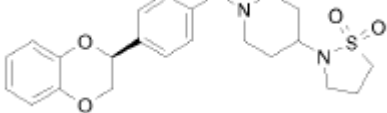
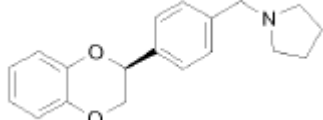
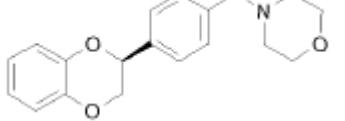
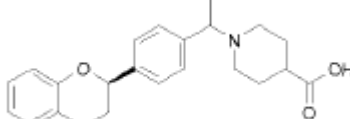
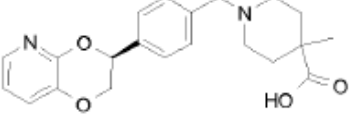
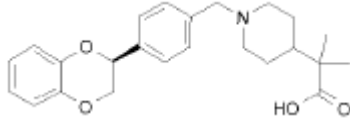
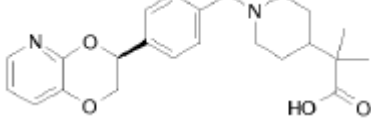
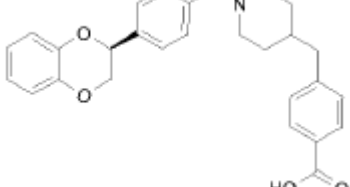
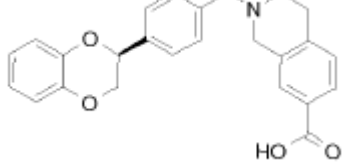
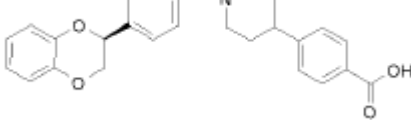
N.º de compuesto	Estructura	Nombre
186		1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil)piperidin-4-ol
187*		1-(1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil)piperidin-4-il)urea
188*		(3S)-3-(4-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]fenil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
189*		Ácido 1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil)piperidin-4-carboxílico

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
190		N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metanosulfonamida
191*		Ácido (1S,3R)-3-(4-{[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-amino)ciclopentanocarboxílico
192*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-ol
193*		1-{4-[(2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-ol
194		8-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
195*		8-{4-[(2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
196*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidina
197*		1-{4-[(2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidina

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
198*		4-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}morfolina
199*		4-{4-[(2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}morfolina
200		Ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-carboxílico
201*		Ácido 1-{4-[(2R)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-carboxílico
202*		4-[4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]morfolina
203*		1-[4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)bencil]pirrolidina
204		(3S)-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
205*		(3R)-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina
206		1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carboxamida
207*		1-{4-[(3R)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carboxamida
208*		1-[4-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)bencil]pirrolidin-2-ona

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
209*		3-[4-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona
210*		1-[4-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)fenil]metanamina
211*		Ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
212*		Ácido (3R,4R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-3-metilpiperidin-4-carboxílico
213*		Ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-4-fluoropiperidin-4-carboxílico
214*		Ácido (3R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidin-3-carboxílico
215*		Ácido (3S)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidin-3-carboxílico
216*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
217*		1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-amina
218*		N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida
219*		N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida
220*		N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida
221		N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida
222		N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida
223		N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
224		1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-4-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piperidina
225*		1-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]fenil)etil)pirrolidina
226*		4-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]fenil)etil)morfolina
227*		Ácido 1-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]fenil)etil)piperidin-4-carboxílico
228*		Ácido 1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico
229*		Ácido 2-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico
230*		Ácido 2-(1-(4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico
231		Ácido 4-[(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-4-il)metil]benzoico
232*		Ácido 2-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico
233		Ácido 4-(1-(4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil)piperidin-4-il)benzoico

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
234		Ácido 4-[(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metil]benzoico
235		Ácido 4-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)benzoico
236*		Ácido 4-[[{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-(etil)amino]metil]benzoico
237*		Ácido 4-[(butil{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}amino)metil]benzoico
238*		Ácido 3-[[{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-(etil)amino]metil]benzoico
239*		Ácido 4-[(4-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperazin-1-il)metil]benzoico

En una realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 ácido 4-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)butanoico;
 ácido 4-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)benzoico;
 (3S)-3-{4-[(1S,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;
 (3S)-3-{4-(azepan-1-ilmetil)fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 10 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metilpiperidina;
 7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxamida;
 7-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona;
 Ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-carboxílico;
 (1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona;
 8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-2,4-diona;
 15 (3S)-3-{4-[(3-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida;
 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-4-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piperidina;
 (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-ol;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;
 20 Ácido 4-[(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metil]benzoico;
 (1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona;
 (3S)-3-{4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 8-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carbonitrilo;
 25 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-metilpiperidin-4-carboxamida;
 8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;
 N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-etilciclopentanamina;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metilpiperidin-4-carboxamida;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metilciclopentanamina;
 5 1-[(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-il)metil]pirrolidin-2-ona;
 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metilpirrolidina;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-amina;
 N-ciclohexil-N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N',N'-dimetiletan-1,2-diamina;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)acetamida;
 10 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina;
 (3S)-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-carboxamida;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carboxamida;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidin-3-il)acetamida;
 15 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-(2-hidroxietyl)piperidin-4-carboxamida;
 (3S)-3-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-(2-hidroxietyl)piperidin-4-carboxamida;
 Ácido 4-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)benzoico;
 20 1-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)urea;
 7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona;
 8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-ol;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;
 3-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)propan-1-ol;
 25 (3S)-3-[4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-etiletanamina;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina;
 (3S)-3-[4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 1-(4-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,4-diazepan-1-il)etanona;
 30 [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-3-il)metanol;
 (1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metanol;
 Ácido 4-[(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)metil]benzoico;
 (3S)-3-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 (3S)-3-[4-[(3-metoxipirrolidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 35 4-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperazin-1-carboxamida; y
 N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N,2-dimetilpropan-2-amina; o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.

40 En otra realización, la invención se refiere a una composición que comprende uno o más compuestos, tal como se
 definen en cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un
 portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Todos los términos, tal como se usan en el presente documento, en la presente memoria descriptiva, a menos que
 se indique lo contrario, se entenderán en su significado común, tal como se conoce en la técnica.

45 En cuanto a todos los compuestos desvelados en la presente solicitud, en caso de que la nomenclatura sea contraria
 a la estructura, se entenderá que el compuesto se define mediante la estructura.

50 La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancias activas uno o más
 compuestos de la invención, o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinadas
 opcionalmente con excipientes y/o portadores convencionales.

55 Los compuestos de la invención también incluyen sus formas marcadas isotópicamente. Una forma marcada
 isotópicamente de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo,
 pero por el hecho de que uno o más átomos de dicho agente activo han sido reemplazados por un átomo o átomos
 que tienen una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico de dicho átomo que
 se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles en el
 mercado y que pueden incorporarse en un agente activo de una combinación de la presente invención de acuerdo
 con procedimientos bien establecidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y
 60 cloro, *por ejemplo*, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se contempla que un
 agente activo de una combinación de la presente invención, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente
 aceptable de cualquiera que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de
 otros átomos se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

65 La descripción incluye compuestos que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos que pueden
 presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y
 diastereómeros individuales. Los isómeros se definirán como enantiómeros y diastereómeros. A menos que se

especifique lo contrario, cada carbono estereogénico puede estar en la configuración de R o S, o una combinación de configuraciones.

5 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos que usan todos estos tautómeros.

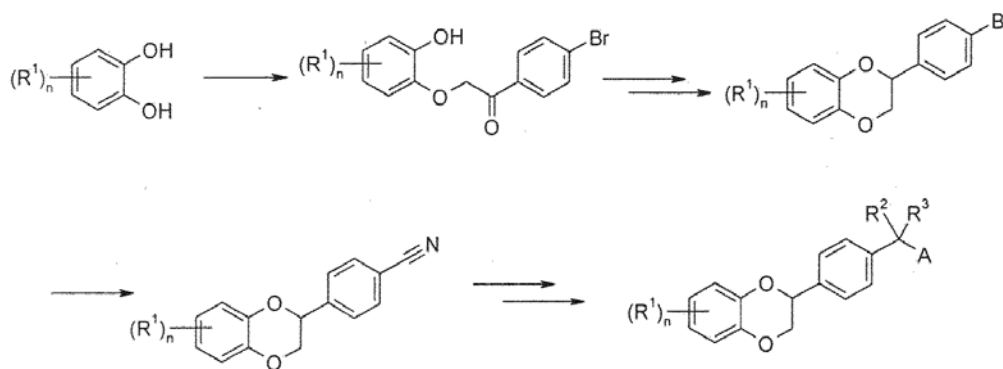
La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. 10 Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como ácido oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente 15 aceptables. Tales sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y N-(C₁-C₄)alquilo⁴⁺.

MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

20 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos generales, los ejemplos presentados más adelante y los métodos conocidos por aquellos expertos habituales en la materia e indicados en la literatura química. En cada uno de los siguientes esquemas, los grupos R¹ a R³ y A se definen tal como se especifican en los compuestos de la invención. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares usados. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes, las 25 temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto habitual en la materia. Los procedimientos específicos se proporcionan en el apartado de Ejemplos de síntesis.

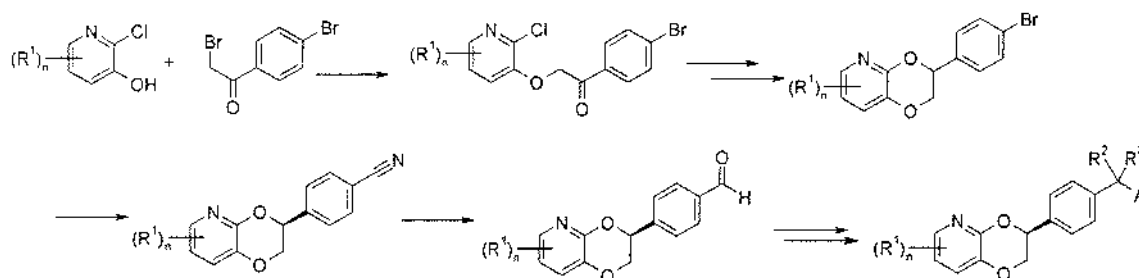
El siguiente Esquema 1 representa el procedimiento de síntesis general para la preparación de los inhibidores de la 30 LTA₄H de benzodioxano.

Esquema 1: Esquema de síntesis general para la preparación de inhibidores de la LTA₄H de benzodioxano



35 El siguiente Esquema 2 representa el procedimiento de síntesis general para la preparación de los inhibidores de la LTA₄H de 8-azabenzodioxano.

Esquema 2: Esquema de síntesis general para la preparación de inhibidores de la LTA₄H de 8-azabenzodioxano



40

Los materiales de partida y los reactivos usados en los Esquemas 1 y 2 están disponibles en el mercado o pueden ser preparados por un experto habitual en la materia usando los métodos descritos en la literatura química y en el apartado siguiente de Ejemplos de síntesis.

- 5 Los procesos de síntesis que siguen son ilustrativos y, tal como reconoce un experto en la materia, los reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según sea necesario para compuestos individuales sin una experimentación excesiva.

Ejemplos de síntesis

- 10 Métodos generales: a menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), en atmósfera inerte (por ejemplo, argón, N₂) y en condiciones anhidras.

- 15 Todos los compuestos están caracterizados por al menos uno de los siguientes métodos: RMN ¹H, HPLC, HPLC-MS y punto de fundición.

De manera típica, el progreso de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (TLC) o HPLC-MS. Los productos intermedios y los productos se purifican usando al menos uno de los siguientes métodos:

- 20 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, recristalización,
HPLC quiral usando una columna Chiralpak AD-H de 20 x 500 mm o una columna Chiralpak OD-H de 20 x 500 mm y eluyendo con una mezcla isocrática de isopropanol en heptanos con el 0,1 % de dietilamina (DEA) a 7,5 ml/min,
25 una columna Chiralcel OD-H de 20 x 250 mm y eluyendo con una mezcla isocrática de isopropanol en heptanos a 7,5 ml/min, HPLC quiral de fluidos supercríticos (SCF) usando una columna RegisPack de 3,0 x 25,0 cm, eluyendo con una mezcla isocrática de MeOH, isopropilamina (IPA) y dióxido de carbono supercrítico a 12,5 MPa (125 bar; 80 ml/min, y/o
30 HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa C18 que eluye con un gradiente de MeCN+0,1 % de TFA/H₂O+0,1 % de ácido fórmico /H₂O+0,1 % de ácido fórmico.

Los datos de EM indicados son para el [M+H]⁺ observado. En cuanto a los compuestos que contienen bromo, el [M+H]⁺ se indica para uno o ambos de los isótopos de bromo (es decir, ⁷⁹Br y ⁸¹Br).

- 35 Los métodos de CL/EM usados para la caracterización y el aislamiento de los compuestos de las invenciones se describen en las Tablas 2a y 2b siguientes.

Tabla 2a. Métodos de CL/EM y tiempos de retención (TR).

Método de CL/EM	Tiempo (min)	Fase móvil		Flujo (ml/min)	Columna
		H ₂ O (0,1 % de FA)	CH ₃ CN (0,1 % de FA)		
1	0	95	5	2,5	Cartucho Agilent Zorbax C18 SB, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	95	5	2,5	
	2,3	95	5	2,5	
2	0	70	30	2,5	Cartucho Agilent Zorbax C18 SB, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	70	30	2,5	
	2,3	70	30	2,5	
3	0	99	1	2,5	Cartucho Agilent Zorbax C18 SB, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm
	1,7	50	50	2,5	
	2	5	95	2,5	

ES 2 660 493 T3

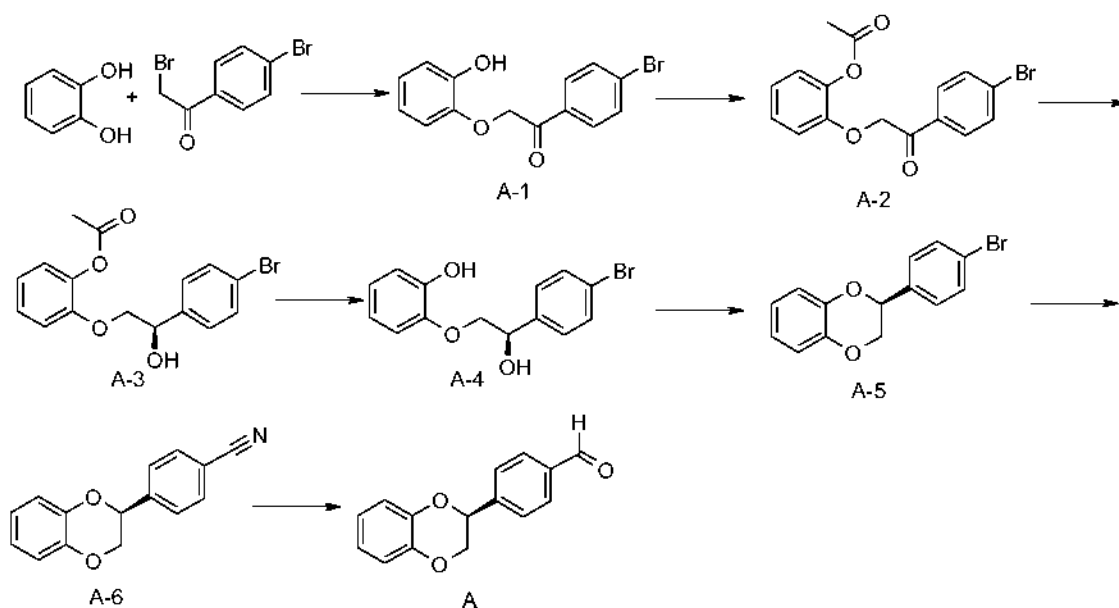
Método de CL/EM	Tiempo (min)	Fase móvil		Flujo (ml/min)	Columna
		H ₂ O (0,1 % de FA)	CH ₃ CN (0,1 % de FA)		
	2,1	5	95	2,5	
	2,3	99	1	2,5	
	0	95	5	1,5	
4	7	5	95	1,5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4,6 x 150 mm
	9	5	95	1,5	
	9,3	95	5	1,5	
	10	95	5	1,5	
	0	99	1	2,5	
5	1,6	80	20	2,5	Cartucho Agilent Zorbax C18 SB, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	99	1	2,5	
	2,3	99	1	2,5	
	0	99	1	1,5	
6	2	80	20	1,5	Columna Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4,6 x 150 mm
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	99	1	1,5	
	10	99	1	1,5	
	0	88	12	1,5	
7	0,25	70	30	1,5	Columna Agilent SB-C18, 1,8 µm, 3 x 50 mm
	0,3	60	40	1,5	
	1,19	5	95	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
	0	60	40	1,5	
8	1,19	15	85	1,5	Columna Agilent Eclipse C8, 1,8 µm, 3 x 50 mm
	1,75	0	100	1,5	
	0	95	5	1,5	
9	0,25	50	50	1,5	Columna Agilent SB-AQ, 1,8 µm, 3 x 50 mm
	0,3	70	30	1,5	
	1,3	10	90	1,5	
	1,7	0	100	1,5	
	0	95	5	1,5	
10	3,8	10	90	1,5	Columna Agilent SB-C18, 1,8 µm, 3 x 50 mm
	4,5	0	100	1,5	

Tabla 2b. Métodos de CL/EM y tiempos de retención (TR).

Método de CL/EM	Tiempo (min)	Fase móvil		Flujo (ml/min)	Columna
		95 % de H ₂ O 2+ 5 % de CH ₃ CN (0,05 % de ácido fórmico)	CH ₃ CN (0,05 % de ácido fórmico)		
11	0	90	10	0,8	BEH C18, 2, 1 x 50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula
	1,19	5	95	0,8	
	1,7	5	95	0,8	
12	0	90 10		0,8	BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula
	1,19	0	100	0,8	
	1,7	0	100	0,8	
13	0	95	5	0,6	Columna Waters HSS T3, 2,1 x 100 mm, 18 µm
	4,45	0	100	0,6	
	5	0	100	0,6	
14	0	100	0	0,6	Columna Waters HSS T3, 2,1 x 100 mm, 18 µm
	1	100	0	0,6	
	4,45	0	100	0,6	
	5	0	100		
15	0	90	10	0,6	BEH C18, 2, 1 x 50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula
	4,45	0	100	0,6	
	4,58	0	100	0,6	

Síntesis de los productos intermedios

5 Preparación de (S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-benzaldehído (A)



- 10 A una solución agitada de pirocatecol (23,8 g, 216 mmol) en acetona (300 ml) se añade carbonato de cesio (84,4 g, 259 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona (60 g, 216 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y, después, se añade agua (200 ml). El precipitado se filtra y se tritura con EtOAc (150 ml) para dar A-1 como un sólido.

5 A una solución de A-1 (50,0 g, 163 mmol) en THF anhidro (375 ml) se añade anhídrido acético (23,0 ml, 244 mmol), TEA (34,0 ml, 244 mmol) y DMAP (199 mg, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 45 min, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (250 ml). La solución orgánica se lava con agua (2 x 100 ml), HCl 0,25 N (100 ml), solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y salmuera (100 ml), y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente volátil, el residuo se tritura con el 5 % de EtOAc en heptano (1.500 ml). El sólido se filtra y se seca al aire para dar A-2.

10 A la DMF desgasificada (500 ml) se añade A-2 (41,0 g, 117 mmol), (1S,2S)-(+)-N-(4-toluenosulfonyl)-1,2-difeniletildiamina (756 mg, 2,10 mmol) y dímero (319 mg, 0,520 mmol) de dicloruro de pentametilciclopentadienilrodio(II) (Cp*RhCl₂). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 20 minutos con pulverización de argón y se trata gota a gota con complejo de ácido fórmico/trietilamina (5:2, 31 ml, 72 mmol). La mezcla de reacción se agita en argón a 0 °C durante 2 horas, se diluye con EtOAc (600 ml) y se lava con una solución de bicarbonato de sodio semisaturada, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica a través de un lecho de gel de sílice (400 ml), eluyendo con EtOAc/heptano (1:1,3 l) para dar A-3 como un sólido.

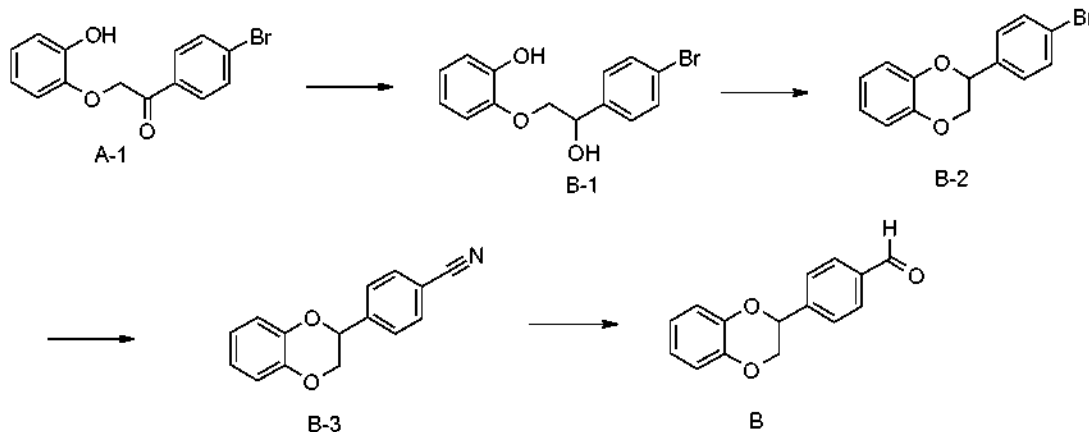
20 A una solución de MeOH (125 ml) de A-3 (24,6 g, 69,0 mmol) se añade una solución de LiOH H₂O (5,8 g, 137 mmol) en agua (125 ml). La mezcla se agita a 60 °C durante 30 min, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se diluye con agua y se neutraliza con HCl 1 N acuoso hasta un pH de 6. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan mediante una solución de bicarbonato de sodio saturada, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar A-4 como un aceite.

25 A una solución a 0 °C de trifetilfosfina (32,7 g, 125 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (24,7 ml, 125 mmol) en THF (anhidro, 400 ml) se añade una solución de A-4 (35 g, 113 mmol) en THF (anhidro, 200 ml) durante 30 min. La solución resultante se calienta hasta temperatura ambiente, se agita durante 1 hora y se concentra. El residuo se agita enérgicamente en heptano (1,8 l) durante 2 horas. El precipitado se filtra y se aclara con heptano. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc en heptano) para dar A-5 como un sólido.

30 A una solución desgasificada con argón de A-5 (30,7 g, 105 mmol) en DMF (anhidra, 400 ml) se añade Zn(CN)₂ (12,4 g, 105 mmol), tris(dibencilidena)acetona)paladio(0) (Pd₂(dba)₃) (2,9 g, 3,2 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (3,5 g, 6,3 mmol). La mezcla resultante se pulveriza con argón y se agita a 80 °C durante una noche. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas, y se aclara con EtOAc. El filtrado se diluye con agua (400 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se agitan con carbono activado (80 g). Después de 30 min, la mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentra. El residuo se tritura con el 2 % de EtOAc en heptano (1 l) y se filtra para dar A-6 como un sólido.

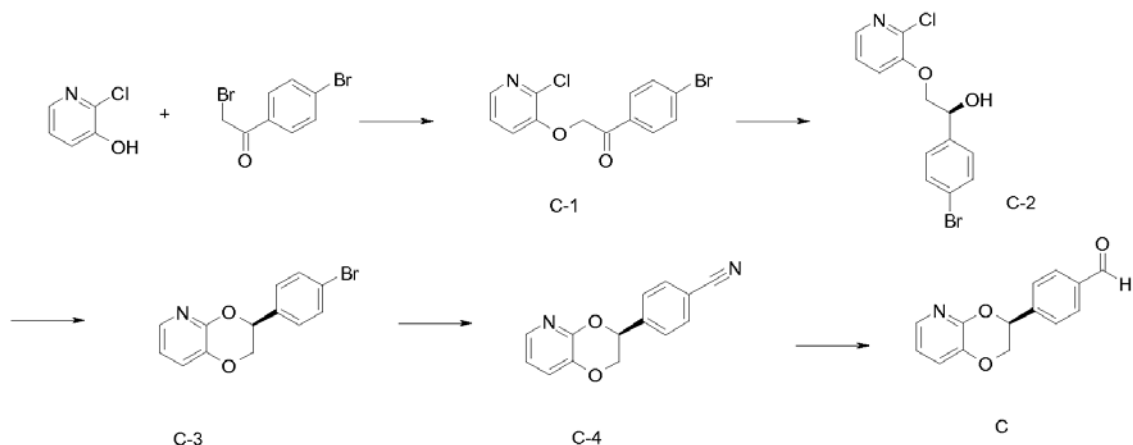
40 Una solución de A-6 (11,1 g, 46,7 mmol) en THF (anhidro, 400 ml) a 0 °C se trata gota a gota con DIBAL-H (25 % en peso de tolueno, 77,8 ml, 117 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante 30 min, se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La reacción se enfría hasta 0 °C y se inactiva con EtOAc (250 ml), seguido de solución de tartrato de sodio-potasio saturada (400 ml). La mezcla se diluye con EtOAc (300 ml) y agua (300 ml) y se agita durante 30 min. La capa orgánica se separa y se lava con agua, solución de HCl 1 N y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas, el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc en heptano) para dar el producto del título como un sólido.

Preparación de (±)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-benzaldehído (B)



A una solución agitada de A-1 (1,2 g, 3,9 mmol) en EtOH (40 ml) se añade borohidruro de sodio (295 mg, 7,80 mmol). La reacción se agita durante 14 h, se inactiva con HCl 1 N (10 ml) y se concentra para retirar el EtOH. El residuo sólido se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para dar B-1 como un sólido.

- 5 El producto del título se sintetiza a partir de B-1 según el procedimiento descrito para la síntesis de A a partir de A-4. Preparación de (S)-4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-benzaldehído (C)



- 10 A una solución de 2-cloro-3-hidroxi-piridina (25,0 g, 193 mmol) y 2,4'-dibromo-acetofenona (53,6 g, 193 mmol) en acetona (400 ml) se añade Cs_2CO_3 (75,4 g, 232 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se vierte en 1 l de agua con agitación. La filtración de la mezcla da C-1 como un sólido.

- 15 Una solución de C-1 (30,0 g, 91,9 mmol), dímero de Cp^*RhCl_2 (0,57 g, 0,92 mmol) y N-((1R,2R)-2-amino-1,2-difenil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (1,0 g, 2,8 mmol) en DMF anhidra (400 ml) se enfría hasta 0 °C y se pulveriza con argón durante 20 minutos antes de la adición gota a gota de ácido fórmico: mezcla de TEA (mezcla 5:2; 28,2 ml). La reacción se agita a 0 °C con pulverización de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se añade lentamente a 1,5 l de agua enérgicamente agitada. La filtración da C-2 como un sólido.

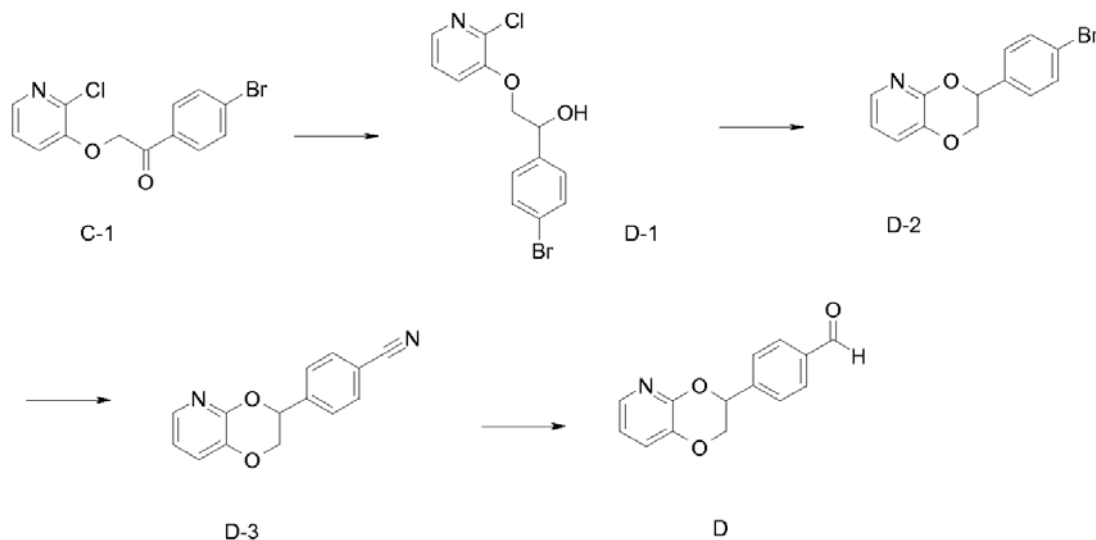
- 20 Una solución de C-2 (10,0 g, 30,4 mmol) en DME (350 ml) se calienta hasta 60 °C, KHMSD (61,5 ml, 0,5 M en tolueno) se añade lentamente y la solución resultante se agita durante 30 minutos. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se inactiva con agua, se concentra al vacío y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-40 % de EtOAc en heptanos) para dar C-3 como un sólido.

- 25 A una solución desgasificada de C-3 (5,50 g, 18,8 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añade $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2,2 g, 18,8 mmol) y dppf (1,0 g, 1,9 mmol) seguido de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,86 g, 0,90 mmol) y la reacción se calienta hasta 80 °C durante una noche. Después, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se agita durante 48 h. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se vierte lentamente en 1 l de agua enérgicamente agitada.

El sólido resultante se aísla mediante filtración y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-40 % de EtOAc en heptanos) para dar C-4 como un sólido.

- 35 Una solución de C-4 (3,5 g, 14,7 mmol) en 125 ml de THF se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añade gota a gota una solución de 25 ml de DIBAL-H 1,5 M (36,7 mmol, 2,5 eq) en tolueno a través de un embudo de adición (durante 15 min). La reacción se agita a 0 °C durante 30 min y, después, se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se enfría hasta 0 °C y se inactiva con cuidado con EtOAc (200 ml de total), seguido de 100 ml de agua y 400 ml de solución de sal de Rochelle acuosa, y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla completa se transfiere a un embudo separador y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con 100 ml de EtOAc dos veces y los extractos se combinan y se lavan con HCl 0,5 N (100 ml). Se observa algo de producto en la capa ácida. La capa ácida se enfría hasta 0 °C, se neutraliza con NaHCO_3 saturado y se extrae con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporan. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con el 0-80 % de EtOAc/Heptano para dar el compuesto del título como un sólido.

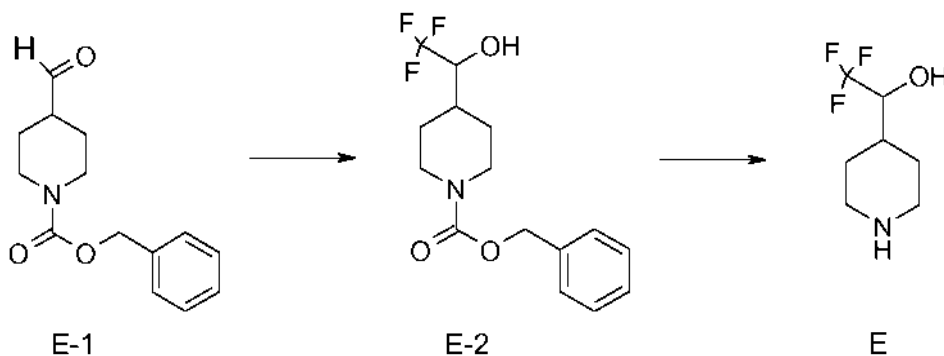
Preparación de (±)-4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-benzaldehído (D)



5 El Compuesto D-1 se sintetiza a partir de C-1 según el procedimiento descrito para la síntesis de B-1.

El compuesto del título se sintetiza a partir de D-1 según el procedimiento descrito para la síntesis de C a partir de C-2.

10 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-piperidin-4-il-etanol (E)

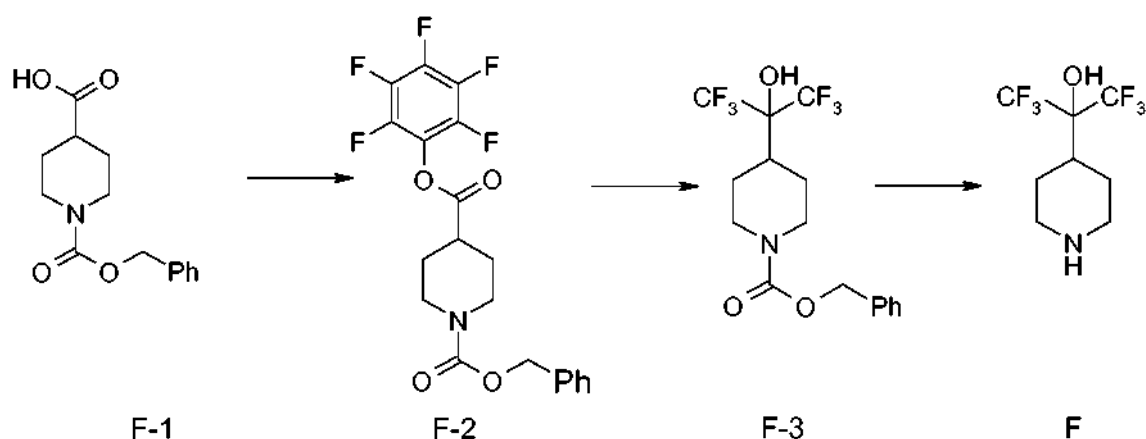


15 Una solución de E-1 (500 mg, 2,00 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (TMSCF₃) (863 mg, 6,00 mmol) en DMF seca (2 ml) se enfría hasta -25 °C y se trata con 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno (3,4 mg, 0,010 mmol). La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente, se agita durante 1 h y se trata con HCl 2 N (2 ml). Tras completarse, la mezcla se neutraliza con NaOH (5 M, 0,7 ml), se concentra y se purifica mediante HPLC de fase inversa (gradiente del 10-90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar E-2 (Método 1 de CL/EM; TA = 0,88 min; ES+ m/z [M+H]⁺ 318,2).

20 Una mezcla de E-2 (524 mg, 1,65 mmol) y el 10 % de paladio sobre carbono (200 mg) en MeOH (16 ml) se agita en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente 15 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el lecho de filtro se lava con MeOH. El filtrado se concentra para proporcionar el producto del título.

Preparación de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-piperidin-4-il-propan-2-ol (F)

25

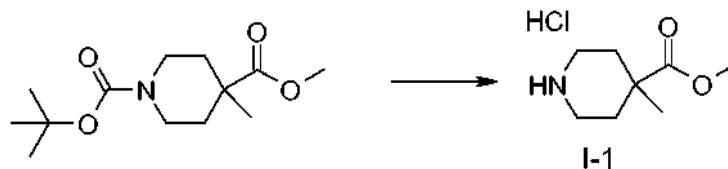


5 Una solución de éster de monobencil éster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (1,0 g, 3,80 mmol), 2,3,4,5,6-pentafluoro-fenol (0,77 g, 4,18 mmol) y dicitohexil-carbodiimida (0,86 g, 4,18 mmol) en dioxano (12 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano) para dar F-2.

10 A una solución de F-2 (200 mg, 0,47 mmol) en DME (1,0 ml) se añade TMSCF₃ (139 mg, 0,98 mol) y fluoruro de tetrametilamonio (43 mg, 0,47 mmol) a -50 °C. La mezcla resultante se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC inversa (30-95 %, MeCN/Agua) para dar F-3.

15 Una mezcla de F-3 (670 mg, 1,74 mmol) y el 10 % de paladio sobre carbono (210 mg) en MeOH (17 ml) se agita en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el lecho de filtro se lava con MeOH. El filtrado se concentra para proporcionar el producto del título (F).

Preparación de clorhidrato de metil éster de ácido 4-metil-piperidin-carboxílico (1-1)



20 A una solución agitada de mono-terc-butil éster de ácido 4-metil-piperidin-1,4-dicarboxílico (1,00 g, 4,10 mmol) en MeOH (2 ml) se añade HCl (5 ml, 4 M en dioxano). Después de 18 h, la mezcla se evapora hasta sequedad, el residuo se disuelve en MeOH (3 ml) y la solución agitada se trata con Et₂O (45 ml). El sólido resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título.

25 Los siguientes productos intermedios también se preparan según el procedimiento descrito para la síntesis de I-1:

N.º de producto intermedio	Estructura
I-2	
I-3	

N.º de producto intermedio	Estructura
I-4	
I-5	
I-6	

Síntesis de los compuestos finales

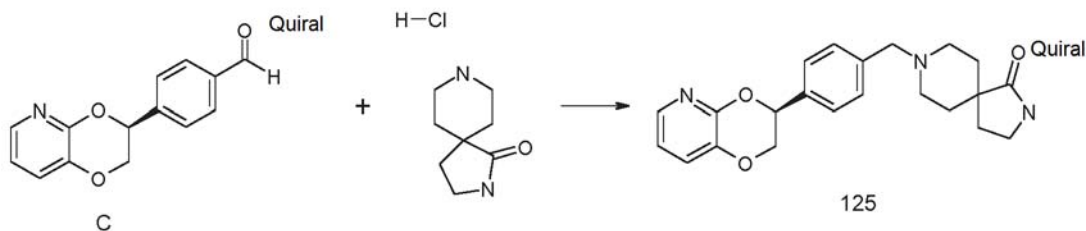
Los productos intermedios y los compuestos de referencia están señalados con un asterisco ("**").

5

Método general A a E (protocolos para la aminación reductora).

Ejemplo del Método general A:

10 Preparación de 8-[(S)-4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (Ejemplo 125)



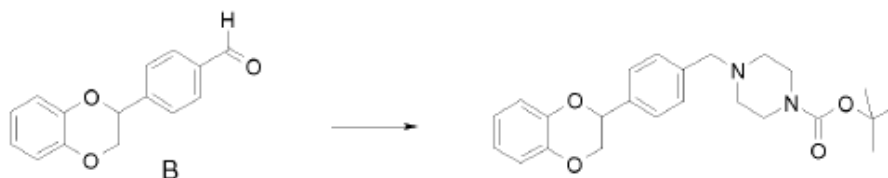
15 Se añade TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) a una mezcla de C (100 mg, 0,42 mmol) y 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; clorhidrato (158 mg, 0,83 mmol) en 2 ml de DCM. Se añade una gota de ácido acético y la mezcla se agita durante 10 min, se añade acetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0,83 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 24 h. El disolvente se evapora y la mezcla en bruto se disuelve en 2 ml de MeCN/H₂O (1:1). La mezcla se purifica en una columna de HPLC semipreparativa C18 de fase inversa que eluye con un gradiente del 0-95 % de MeCN/H₂O para dar el producto del título.

20

Ejemplo del Método general B:

25 Preparación de terc-butil éster de ácido (±)-4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico*

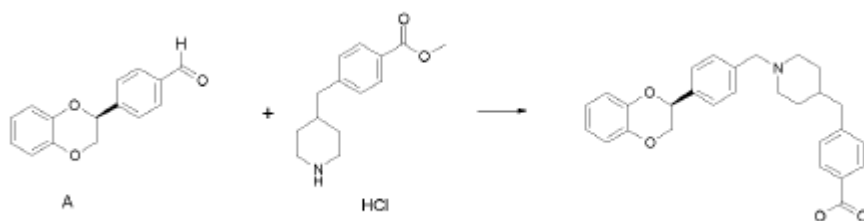
25



A una solución de B (100 mg, 0,420 mmol) y terc-butil éster de ácido piperazin-1-carboxílico (93 mg, 0,50 mmol) en DCE (4 ml) se añade ácido acético (50 mg, 0,83 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (141 mg, 0,67 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluye con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml) y se extrae con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El residuo se purifica en una columna de HPLC semipreparativa C18 de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-85 % de MeCN+0,1 % de TFA/H₂O+0,1 % de TFA). Las fracciones combinadas se concentran y se basifican mediante bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml) y se extraen con EtOAc (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavan mediante salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar el producto del título.

Ejemplo del Método general C:

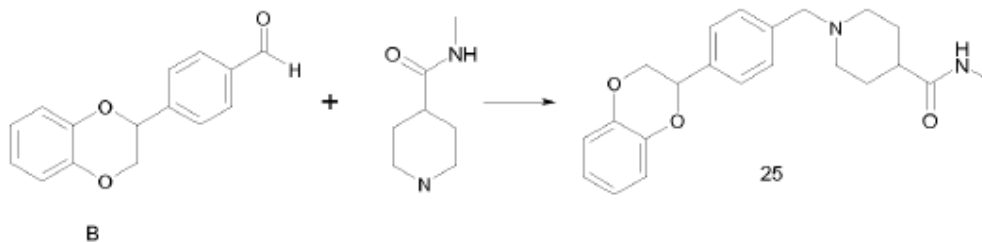
Preparación de metil éster de ácido 4-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-benzoico*



Una solución de A (100 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de metil éster de ácido 4-piperidin-4-ilmetil-benzoico (146 mg, 0,54 mmol), cianoborohidruro de sodio (52 mg, 0,83 mmol) y TEA (0,08 ml, 0,54 mmol) en THF (5 ml) se trata con 2 gotas de ácido acético y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título.

Ejemplo del Método general D:

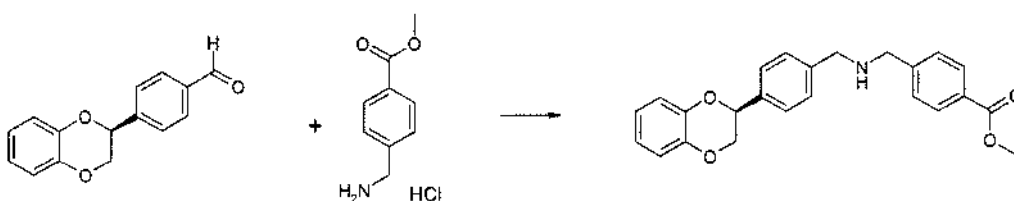
Preparación demetilamida de ácido 1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 25*):



Una solución de B (40 mg, 0,17 mmol) y metilamida de ácido piperidin-4-carboxílico (47,2 mg, 0,332 mmol) se trata con ácido acético (0,01 ml). Después de la agitación durante 1 hora, se añade una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (70,6 mg, 0,33 mmol) en DMA (0,5 ml) y la mezcla resultante se agita durante una noche. La mezcla se concentra, se diluye con DMSO (0,8 ml), se filtra y se purifica en una columna de HPLC semipreparativa C18 que eluye con un gradiente del 5-85 % de MeCN+0,1 % de TFA/H₂O+0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título.

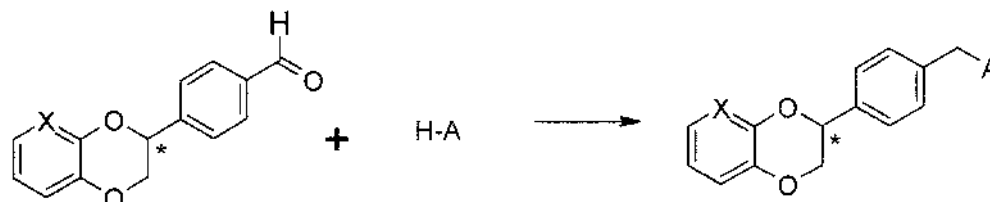
Ejemplo del Método general E:

Preparación de metil éster de ácido 4-[[[S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencilamino]-metil]-benzoico*



Una solución de A (310 mg), clorhidrato de metil 4-(aminometil)benzoato (338 mg), cianoborohidruro de sodio (162 mg) y DIPEA (0,3 ml) en MeOH (5 ml) se trata con 2 gotas de ácido acético y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título.

5 La Tabla 3 proporciona un resumen de los reactivos clave usados para preparar los Ejemplos 1-191 (ejemplos parcialmente de referencia) según los Métodos generales A, B, C o D, tal como se representa en la siguiente reacción.



en la que H-A es

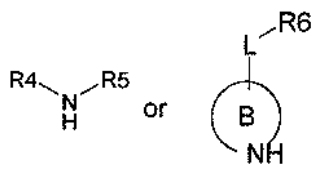
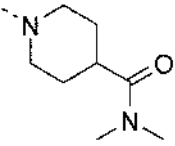
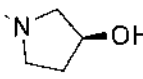
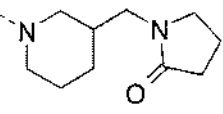
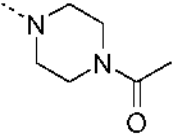
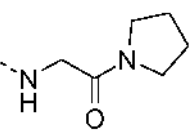
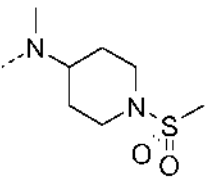
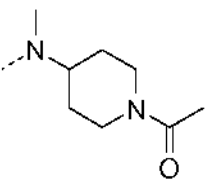

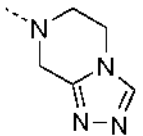
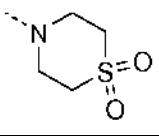
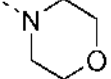
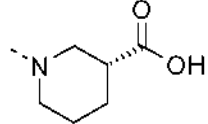
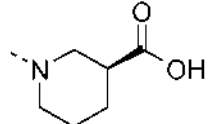
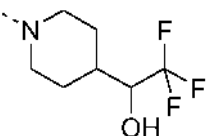
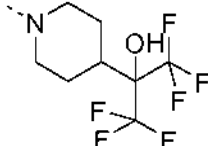
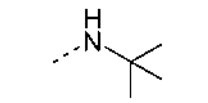
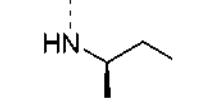
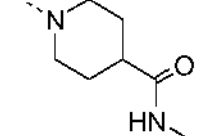
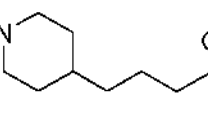
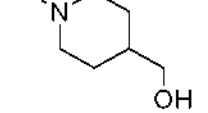
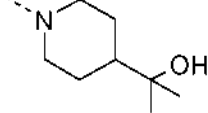
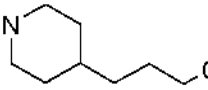
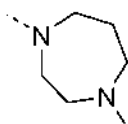
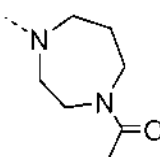
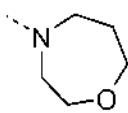
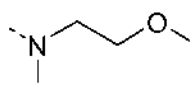
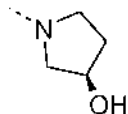
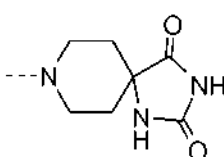
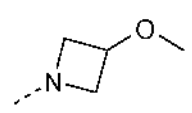
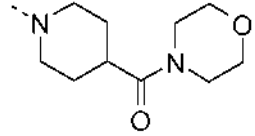
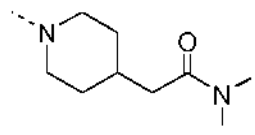
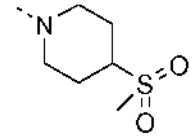
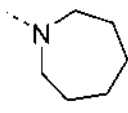


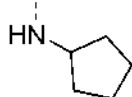
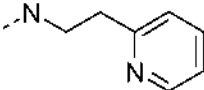
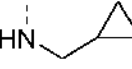
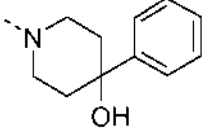
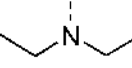
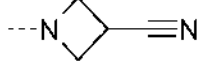
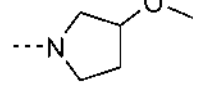
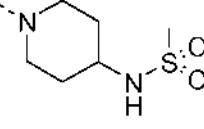
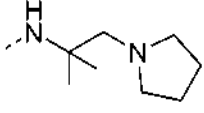
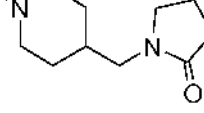
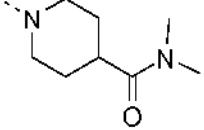
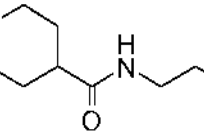
Tabla 3: Compuestos sintetizados mediante el Método general A, B, C o D

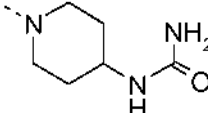
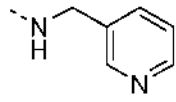
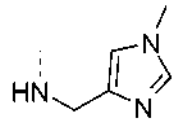
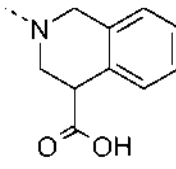

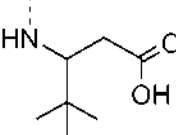
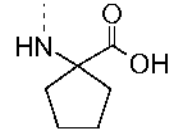
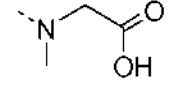
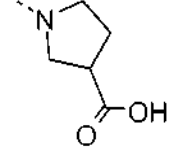
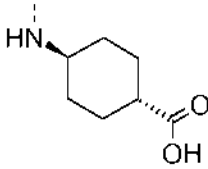
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
1*	CH	en configuración racémica		B	10	296,2	1,20
2*	CH	en configuración racémica		B	10	312,2	1,20
3*	CH	en configuración racémica		B	10	338,4	1,20
4*	CH	en configuración racémica		B	10	379,4	1,10
5*	CH	en configuración racémica		B	10	328,4	1,11
6*	CH	en configuración racémica		B	10	322,4	1,13
7*	CH	en configuración racémica		B	10	360,4	1,40

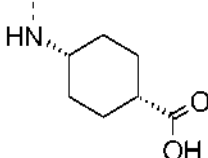
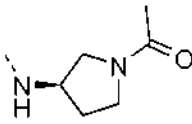
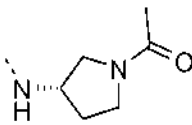
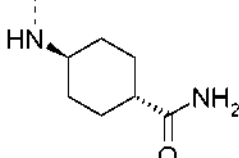
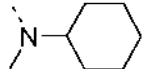
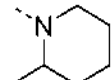
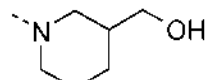
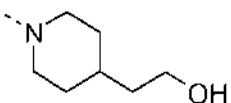

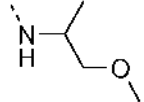
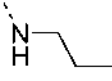


N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
8*	CH	S		B	10	381,3	0,67
9*	CH	en configuración racémica		B	10	312,4	1,04
10*	CH	en configuración racémica		B	10	407,4	1,14
11*	CH	en configuración racémica		B	10	353,40	1,47
12*	CH	en configuración racémica		B	10	353,40	1,57
13*	CH	S		A	10	417,40	1,62
14*	CH	S		A	10	381,40	1,57
15*	N	en configuración racémica		B	10	297,40	0,97
16*	CH	en configuración racémica		B	10	349,40	2,14
17*	N	en configuración racémica		B	10	361,20	1,66
18*	N	en configuración racémica		B	10	313,40	0,89

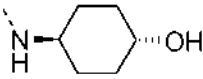

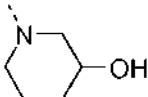
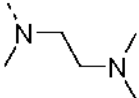
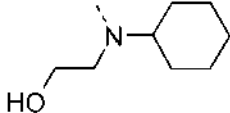

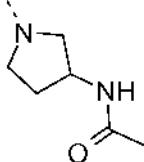
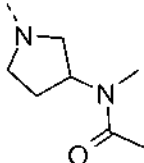
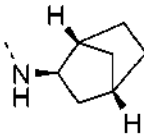
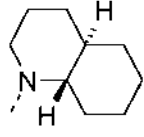
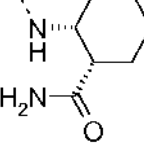
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
19*	CH	S		C	1	354,52	0,55
20*	CH	S		C	1	354,24	0,56
21*	CH	S		C	1	408,26	0,71
22*	CH	S		C	1	476,23	0,77
23*	CH	en configuración racémica		D	11	298,2	0,7
24*	CH	en configuración racémica		D	11	298,2	0,73
25*	CH	en configuración racémica		D	11	367,3	0,66
26*	CH	en configuración racémica		D	11	396,3	0,73
27*	CH	en configuración racémica		D	11	340,2	0,66
28*	CH	en configuración racémica		D	11	368,3	0,72
29*	CH	en configuración racémica		D	11	368,5	0,7

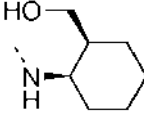

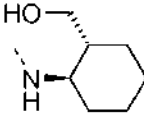
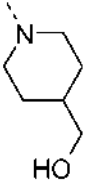

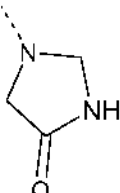
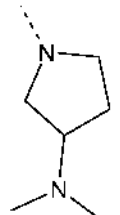
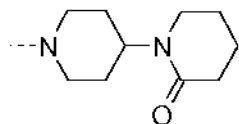
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
30*	CH	en configuración racémica		D	11	339,2	0,56
31*	CH	en configuración racémica		D	11	367,2	0,65
32*	CH	en configuración racémica		D	11	326,2	0,67
33*	CH	en configuración racémica		D	11	314,2	0,71
34*	CH	en configuración racémica		D	11	312,2	0,65
35*	CH	en configuración racémica		D	11	394,2	0,65
36*	CH	en configuración racémica		D	11	312,4	0,68
37*	CH	en configuración racémica		D	11	423,3	0,69
38*	CH	en configuración racémica		D	11	395,3	0,70
39*	CH	en configuración racémica		D	11	388,2	0,66
40*	CH	en configuración racémica		D	11	324,3	0,79

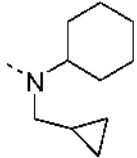
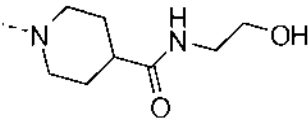
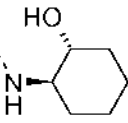
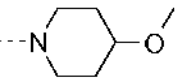
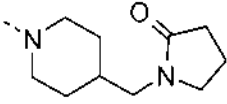
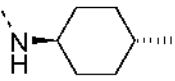
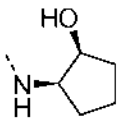
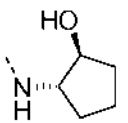
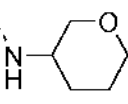
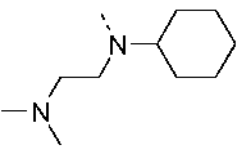
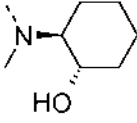
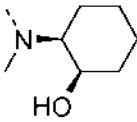
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
41*	CH	en configuración racémica		D	11	310,2	0,78
42*	CH	en configuración racémica		D	11	361,2	0,79
43*	CH	en configuración racémica		D	11	296,2	0,75
44*	CH	en configuración racémica		D	11	402,3	0,82
45*	CH	en configuración racémica		D	11	298,2	0,75
46*	CH	en configuración racémica		D	11	306,8	0,73
47*	CH	en configuración racémica		D	11	326,2	0,74
48*	CH	en configuración racémica		D	11	403,2	0,71
49*	CH	en configuración racémica		D	11	367,2	0,68
50*	CH	en configuración racémica		D	11	407,3	0,73
51*	CH	en configuración racémica		D	11	381,3	0,73
52*	CH	en configuración racémica		D	11	397,3	0,67

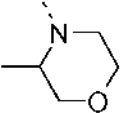
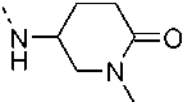
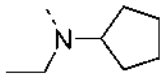
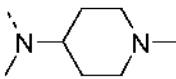
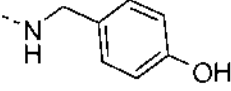
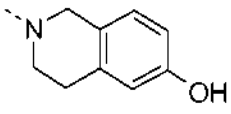
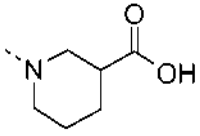
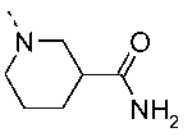
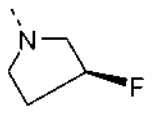
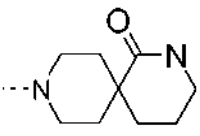
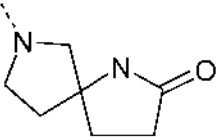
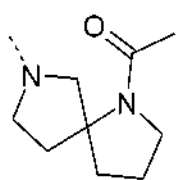
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
53*	CH	en configuración racémica		D	11	368,2	0,67
54*	CH	en configuración racémica		D	11	333,2	0,66
55*	CH	en configuración racémica		D	11	336,2	0,59
56*	CH	S		D	11	402,3	0,75
57*	CH	S		D	11	354,1	0,63
58*	CH	S		D	11	370,2	0,70
59*	CH	S		D	11	354,2	0,66
60*	CH	S		D	11	314,3	0,63
61*	CH	S		D	11	340,1	0,61
62*	CH	S		D	11	367,9	0,61

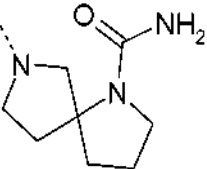
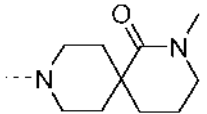
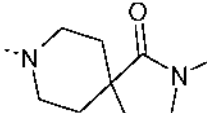
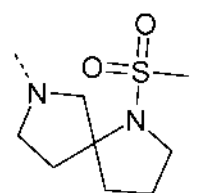
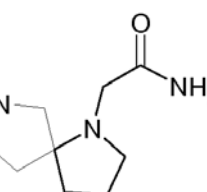
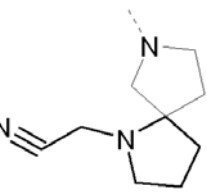
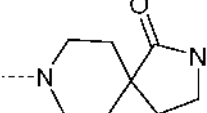
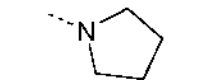
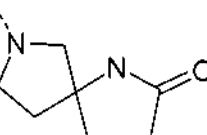
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
63*	CH	S		D	11	368,2	0,64
64*	CH	S		D	11	353,8	0,63
65*	CH	S		D	11	353,1	0,63
66*	CH	S		D	11	367,1	0,64
67*	CH	S		D	11	337,8	0,78
68	CH	S		D	11	323,9	0,73
69*	CH	S		D	11	339,8	0,66
70*	CH	S		D	11	353,9	0,67
71*	CH	S		D	11	284,3	0,68
72*	CH	S		D	11	313,6	0,70
73*	CH	S		D	11	283,8	0,7
74*	CH	S		D	11	283,9	0,67
75*	CH	S		D	11	269,8	0,65

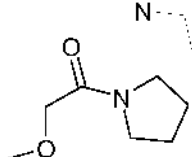
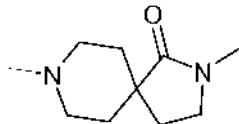
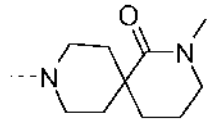
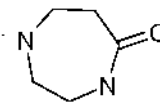
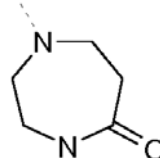
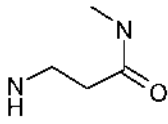
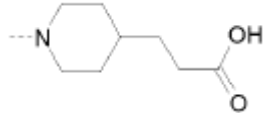
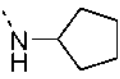
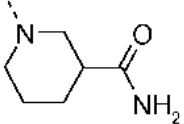
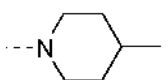
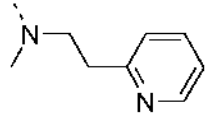
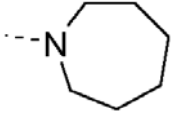
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
76*	CH	S		D	11	340,2	0,65
77	CH	S		D	11	310,2	0,70
78*	CH	S		D	11	325,9	0,65
79*	CH	S		D	11	327,1	0,61
80*	CH	S		D	11	367,9	0,76
81	CH	S		D	11	311,7	0,71
82	CH	S		D	11	352,9	0,64
83	CH	S		D	11	366,9	0,67
84*	CH	S		D	11	336,2	0,73
85*	CH	S		D	11	363,8	0,76
86*	CH	S		D	11	366,9	0,63

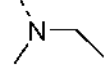
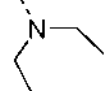
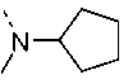
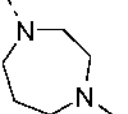

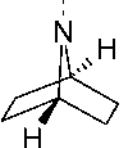
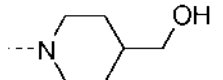
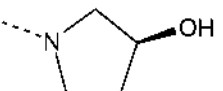
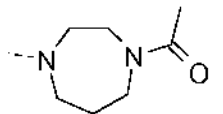
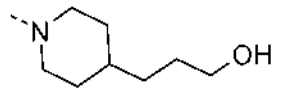
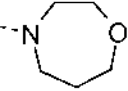
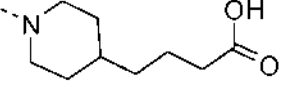
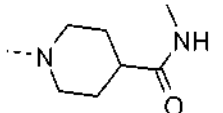
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
87*	CH	S		D	11	354,4	0,68
88*	CH	S		D	11	313,3	0,64
89*	CH	S		D	11	353,9	0,70
90*	CH	S		D	11	340,8	0,59
91*	CH	S		D	11	311,8	0,57
92*	CH	S		D	11	311,1	0,75
93*	CH	S		D	11	339,1	0,49
94*	CH	S		D	11	407,2	0,63

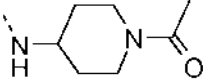
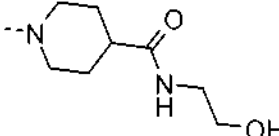
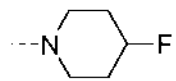
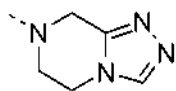
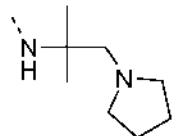
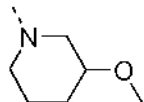
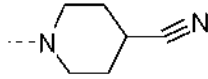
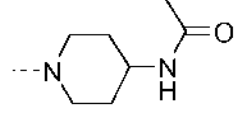
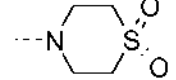
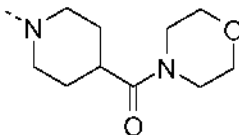
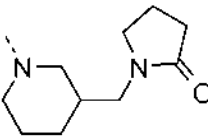
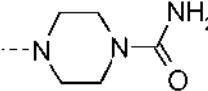
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
95*	CH	S		D	11	377,8	0,78
96	CH	S		D	11	397,3	0,56
97*	CH	S		D	11	339,8	0,65
98*	CH	S		D	11	340,2	0,63
99*	CH	S		D	11	407,4	0,62
100*	CH	S		D	11	338,2	0,76
101*	CH	S		D	11	325,8	0,62
102*	CH	S		D	11	325,7	0,6
103*	CH	S		D	11	326,3	0,61
104	CH	S		D	11	395,2	0,8
105*	CH	S		D	11	353,9	0,66
106*	CH	S		D	11	353,9	0,67

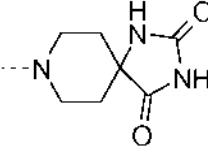
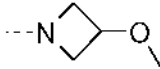
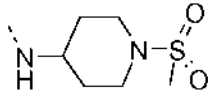
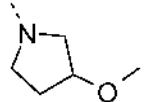
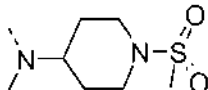
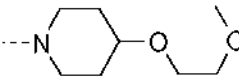
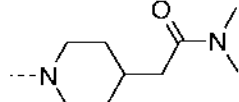
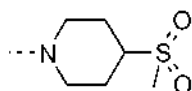
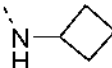
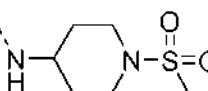
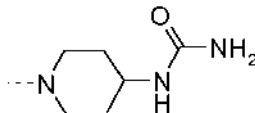
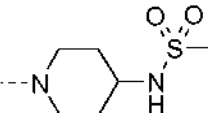
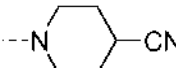
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
107*	CH	S		D	11	325,9	0,61
108*	CH	S		D	11	352,9	0,56
109	CH	S		D	11	338,4	0,71
110*	CH	S		D	11	353,1	0,44
111*	CH	S		D	11	348,1	0,64
112*	CH	S		D	11	374,1	0,66
113*	CH	en configuración racémica		A	13	354,4	1,1
114*	CH	en configuración racémica		A	13	353,4	1,0
115*	CH	en configuración racémica		A	13	314,4	1,0
116*	CH	S		A	12	393,1	1,3
117	CH	S		A	13	365,4	1,3
118*	CH	S		A	13	393,4	1,2

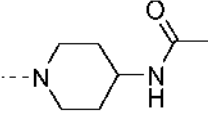
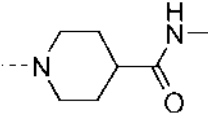
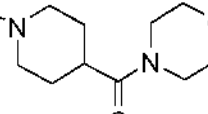
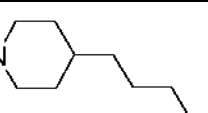
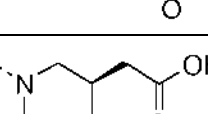
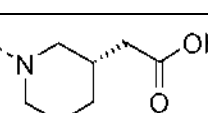
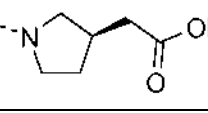
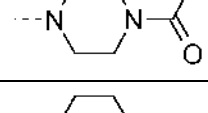
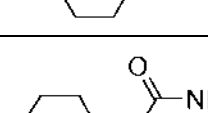
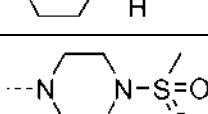
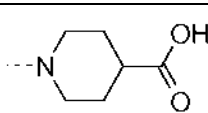

N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
119	CH	S		A	13	393,4	1,1
120*	CH	S		A	7	407,3	0,7
121*	CH	S		A	13	393,4	1,1
122*	CH	S		A	7	429,5	0,7
123*	CH	S		A	7	408,3	0,6
124*	CH	S		A	7	390,3	0,7
125	N	S		A	11	380,4	0,4
126	N	S		A	11	297,2	0,4
127	N	S		A	11	366,2	0,4

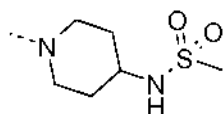
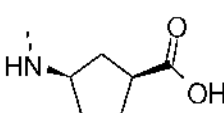
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
128*	CH	S		A	11	423,3	0,6
129	N	S		A	11	394,2	0,4
130*	N	S		A	11	408,3	0,5
131*	CH	S		A	11	339,2	0,6
132*	N	S		A	13	340,2	0,9
133*	N	S		A	11	328,2	0,4
134*	CH	S		A	13	382,4	0,6
135*	N	S		D	11	311,1	0,52
136	N	S		D	11	354,1	0,42
137	N	S		D	11	325,1	0,53
138	N	S		D	11	362,1	0,51
139	N	S		D	11	325,1	0,52

N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
140*	N	S		D	11	285,3	0,43
141	N	S		D	11	299,1	0,47
142	N	S		D	11	325,1	0,53
143	N	S		D	11	340,1	0,31
144	N	S		D	11	313,1	0,41
145	N	S		D	11	323,1	0,49
146	N	S		D	11	341,1	0,43
147*	N	S		D	11	313,1	0,41
148	N	S		D	11	368,1	0,41
149	N	S		D	11	369,1	0,47
150	N	S		D	11	327,1	0,44
151*	N	S		D	11	397,1	0,51
152	N	S		D	11	368,1	0,42

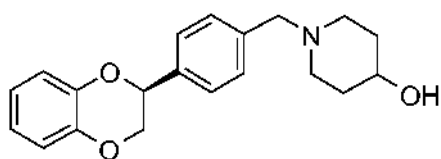
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
153*	N	S		D	11	368,1	0,42
154	N	S		D	11	398,1	0,40
155	N	S		D	11	329,1	0,47
156*	N	S		D	11	350,1	0,56
157	N	S		D	11	368,1	0,40
158	N	S		D	11	341,1	0,48
159	N	S		D	11	336,1	0,44
160	N	S		D	11	368,1	0,41
161*	N	S		D	11	361,0	0,65
162	N	S		D	11	424,1	0,46
163	N	S		D	11	408,1	0,47
164	N	S		D	11	355,1	0,38

N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
165	N	S		D	11	395,1	0,41
166*	N	S		D	11	313,1	0,45
167	N	S		D	11	404,1	0,45
168	N	S		D	11	327,1	0,46
169*	N	S		D	11	418,1	0,47
170*	N	S		D	11	385,1	0,50
171*	N	S		D	11	396,1	0,47
172*	N	S		D	11	389,1	0,43
173*	N	S		D	11	297,1	0,48
174*	CH	S		A	15	403,2	0,69
175	CH	S		A	15	368,4	0,55
176	CH	S		A	15	403,2	0,90
177*	CH	S		A	15	336,2	0,85

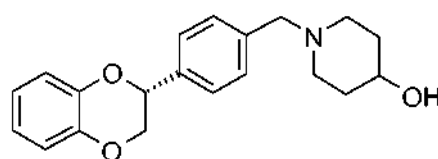
N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
178*	CH	S		A	15	368,0	0,98
179	CH	S		A	15	367,2	1,02
180	CH	S		A	15	423,3	1,03
181	CH	S		A	15	395,9	1,13
182	CH	S		A	15	368,2	1,04
183*	CH	S		A	15	368,2	1,05
184*	CH	S		A	15	354,2	0,99
185*	N	S		A	14	354,4	2,09
186	N	S		A	14	327,1	2,13
187*	N	S		A	14	369,2	2,09
188*	N	S		A	14	390,4	2,22
189*	N	S		A	14	355,1	2,16

N.º de ejemplo	X	Quiralidad en *	--A	Método de síntesis	Método de CL/EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
190	N	S		A	14	404,2	2,16
191*	CH	S		A	14	353,8	0,63

Ejemplos 192* y 193*: Preparación de (S)-1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-ol (192*) y (R)-1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-ol (193*).



192



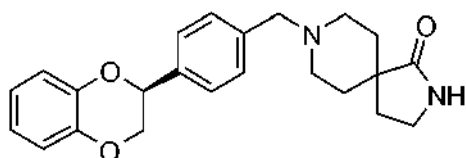
193

5

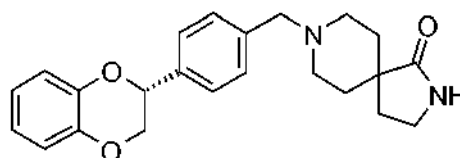
Una mezcla racémica de 192 y 193 se prepara a partir del producto intermedio B y 4-hidroxipiperidina según el Método general B y se redissuelve mediante HPLC quiral de SCF usando el 20 % de MeOH, el 1 % de IPA y dióxido de carbono supercrítico para dar 192 como el primer pico en elución y 193 como el segundo pico en elución. 192: Método 10 de CL/EM; Tr = 0,98 min; [M+H]⁺ = 326,4. 193: Método 10 de CL/EM; Tr = 0,98 min; [M+H]⁺ = 326,4.

10

Ejemplos 194* y 195*: Preparación de 8-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (194) y 8-[(R)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona (195*)



194



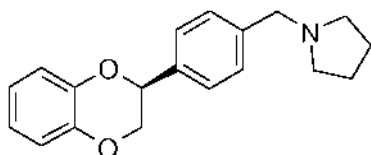
195

15

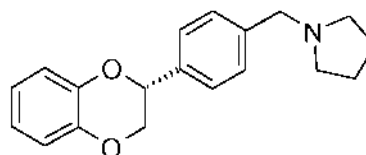
El Compuesto 4 (racemato) se redissuelve mediante HPLC quiral de SCF usando el 55 % de metanol, el 1 % de isopropilamina y dióxido de carbono supercrítico para dar 194 como el primer pico en elución y 195 como el segundo pico en elución. 194: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,10 min; [M+H]⁺ = 379,4. 195: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,09 min; [M+H]⁺ = 379,4.

20

Ejemplos 196* y 197*: Preparación de 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-pirrolidina (196*) y 1-[(R)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-pirrolidina (197*).



196



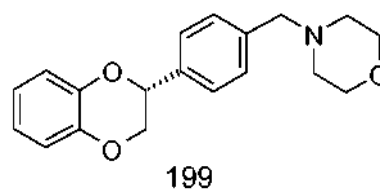
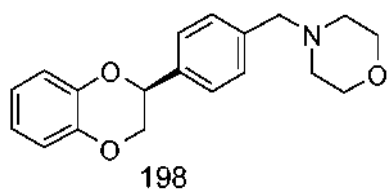
197

25

El Compuesto 1 (racemato) se redissuelve mediante HPLC usando una columna Chiralpak AD-H y eluyendo con el 7 % de IPA en heptanos con el 0,1 % de DEA para dar 196 como el primer pico en elución y 197 como el segundo pico en elución. 196: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,21 min; [M+H]⁺ = 296,2. 197: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,21 min; [M+H]⁺ = 296,2.

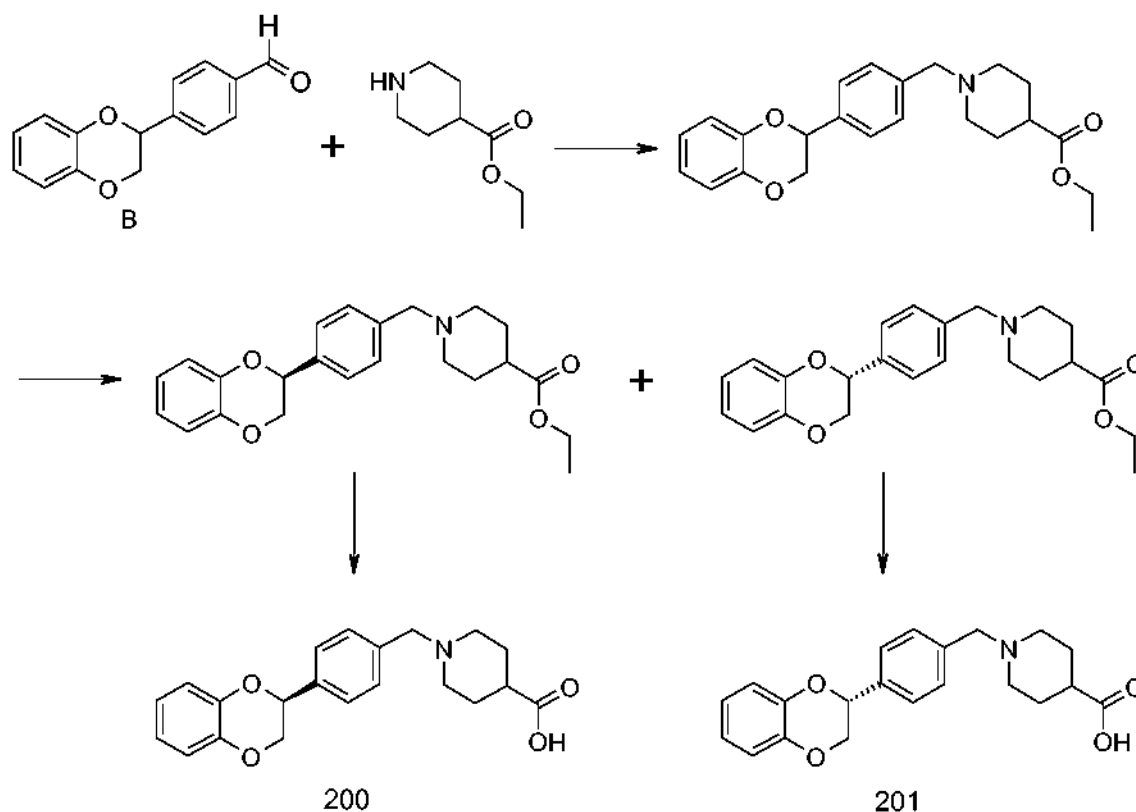
30

Ejemplos 198* y 199*: Preparación de 4-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-morfolina (198*) y 4-[(R)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-morfolina (199*).



El Compuesto 2 (racemato) se redissuelve mediante HPLC usando una columna Chiralpak OD-H y eluyendo con el 7 % de IPA en heptanos con el 0,1 % de DEA para dar 198 como el primer pico en elución y 199 como el segundo pico en elución. 198: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,20 min; $[M+H]^+ = 312,4$. 199: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,21 min; $[M+H]^+ = 312,4$.

Ejemplos 200* y 201*: Preparación de ácido (S)-1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico (200) y ácido (R)-1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico (201*).



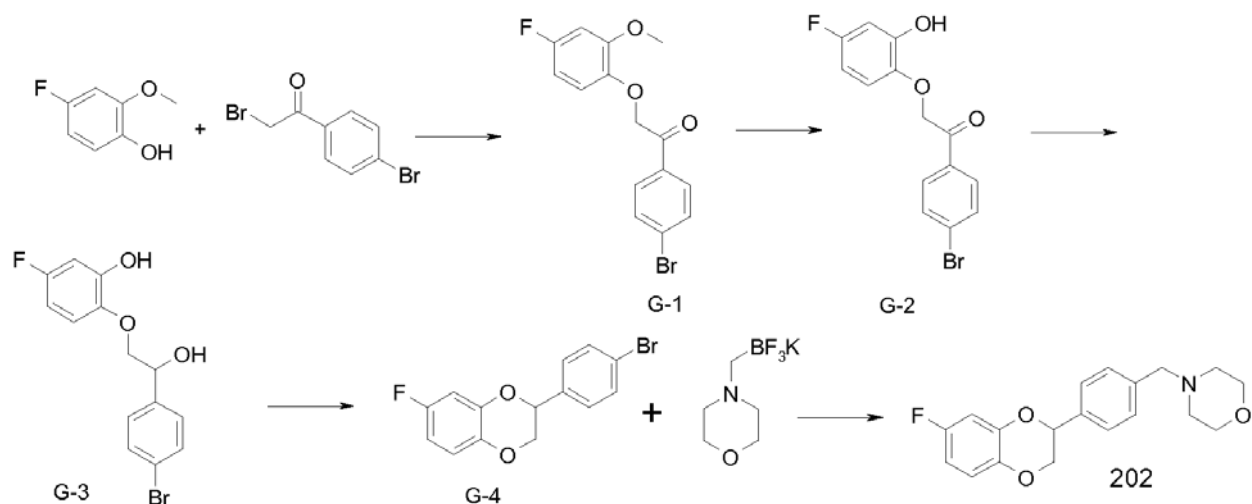
El etil éster de ácido 1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico se prepara a partir del producto intermedio B y isonipecotato de etilo según el procedimiento descrito en el Método general B y se redissuelve mediante HPLC usando una columna Chiralpak OD-H y eluyendo con el 12 % de IPA en heptanos con el 0,1 % de DEA para dar etil éster de ácido (S)-1-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico como el primer pico en elución y etil éster de ácido (R)-1-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico como el segundo pico en elución.

El etil éster de ácido (S)-1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico (145 mg, 0,380 mmol) y el monohidrato de hidróxido de litio (48 mg, 1,1 mmol) se calientan en una mezcla 1:1 de MeOH/agua (2 ml) a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidifica con TFA (300 μ l). El precipitado de color blanco resultante se retira por filtración, se lava con agua y se seca para dar el Compuesto 200. Método 10 de CL/EM; Tr = 1,14 min; $[M+H]^+ = 382,4$.

El Compuesto 201 se prepara a partir de etil éster de ácido (R)-1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 201. Método 10 de CL/EM; Tr = 1,13 min; $[M+H]^+ = 382,4$.

Ejemplo: 202*

Preparación de 4-[4-(7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-morfolina (202*).



Una solución de 4-fluoro-2-metoxi-fenol (3,0 g, 21,1 mmol) en acetona (250 ml) se trata con carbonato de cesio (8,3 g, 25,3 mmol) seguido de 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona (5,9 g, 21,1 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua (600 ml) lentamente a la solución en agitación enérgica. Después de agitar durante 30 minutos, el precipitado se retira por filtración y se lava con abundante agua para dar 1-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-etanona (G-1).

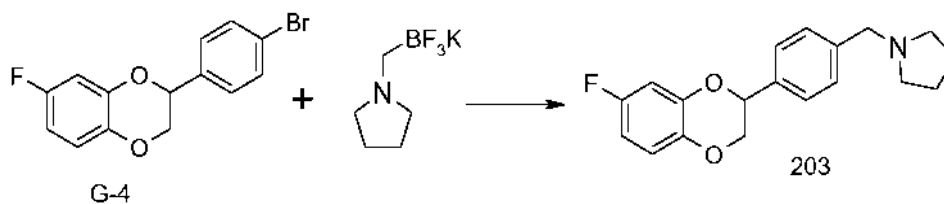
G-1 (3,0 g, 8,85 mmol) se disuelve en DCM (30 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade cloruro de aluminio (2,9 g, 22,1 mmol) en una parte y la reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos. Se añade etanotiol (1,6 ml, 22,1 mmol) y la reacción se agita a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y la suspensión resultante se agita durante 30 minutos. El producto se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 1-(4-bromo-fenil)-2-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-etanona (G-2).

A una solución de G-2 (1,25 g, 3,85 mmol) en EtOH (25 ml) se añade borohidruro de sodio (291 mg, 7,69 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua (5 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en HCl 1 N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 40 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-[2-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-etoxi]-5-fluoro-fenol (G-3).

La trifetilfosfina (918 mg, 3,5 mmol) se disuelve en THF (25 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,7 ml, 3,5 mmol) a la mezcla y se agita a 0 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se trata gota a gota durante 5 minutos con una solución de G-3 (1,1 g, 3,33 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 minutos a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (del 0 al 40 % de EtOAc en heptano) para dar 2-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (G-4).

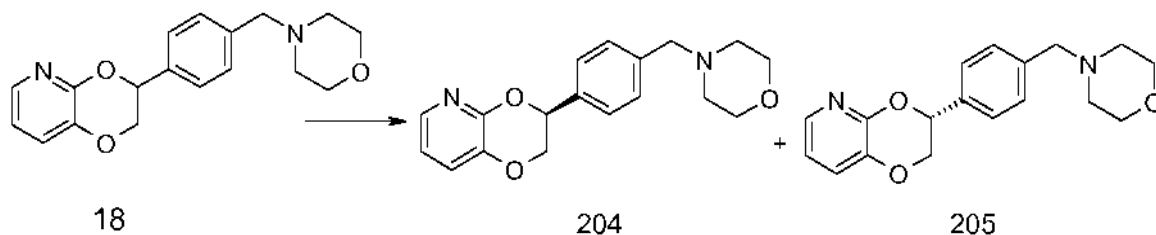
Una solución de G-4 (200 mg, 0,65 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (134 mg, 0,65 mmol), acetato de paladio(II) (4,3 mg, 0,019 mmol), El 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil (19 mg, 0,039 mmol) y el carbonato de cesio (632 mg, 1,9 mmol) en 10:1 de THF/agua (2 ml) se agitan a 95 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se suspende en EtOAc y la capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa C18 preparativa (MeCN/agua; 0,1 % de TFA) para dar el compuesto del título. Método 10 de CL/EM; Tr = 1,09 min; [M+H]⁺ = 354,4.

Ejemplo 203*: Preparación de 1-[4-(7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-benzil]-piperidina (203*).



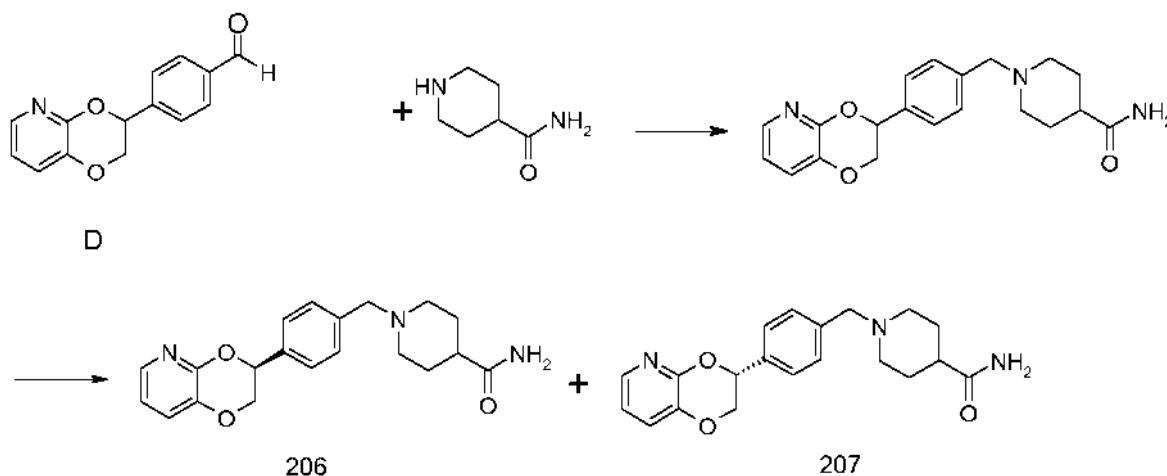
El compuesto del título se prepara a partir de G-4 y 1-trifluoroboratometilpiperidina de potasio según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 202. 203: Método 10 de CL/EM; Tr = 1,07 min; [M+H]⁺ = 354,4.

Ejemplos 204* y 205*: Preparación de (S)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (204) y (R)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (205*).

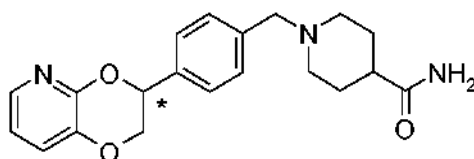


5 El Compuesto 18 (racemato) se redisuelve mediante HPLC usando una columna Chiralcel OD-H que eluye con el 28 % de isopropanol en heptano para dar el Compuesto 204 (Método 15 de CL/EM: ES⁺ m/z 313,2 [M+H]⁺, tr = 0,47 min) y el Compuesto 205 (Método 15 de CL/EM: ES⁺ m/z 313,2 [M+H]⁺, tr = 0,50 min).

10 Ejemplos 206* y 207*: Preparación de 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carboxamida (206) y 1-{4-[(3R)-2,3-dihidro [1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carboxamida (207*).



15 La forma racémica de la amida de ácido 1-[4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencil]-piperidin-4-carboxílico se prepara a partir del compuesto 4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-benzaldehído y la amida de ácido piperidin-4-carboxílico según el Método general B. Los Compuestos 206 y 207 se redisuelven a partir del compuesto racémico correspondiente mediante HPLC quiral según el procedimiento descrito para los Ejemplos 204 y 205:

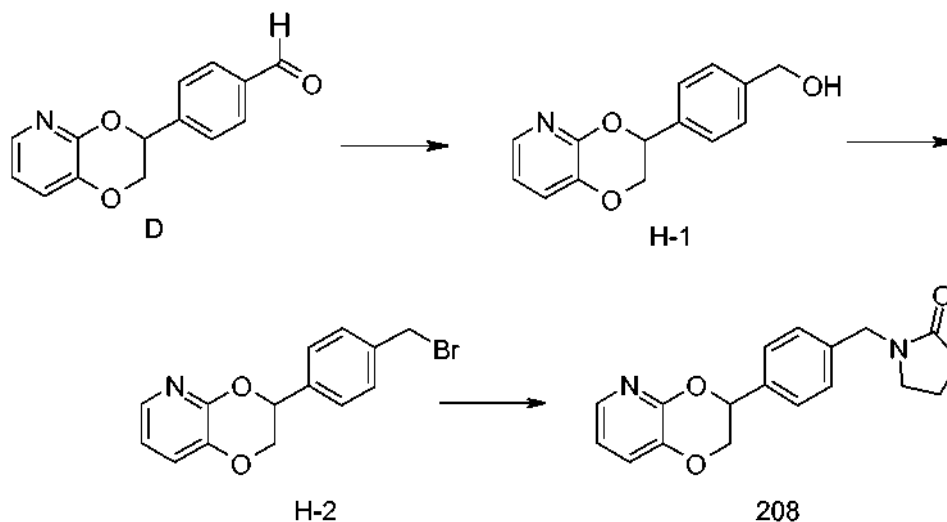


20

Tabla 4. Preparación de los Compuestos 206 y 207*.

N.º de ejemplo	Quiralidad en *	Método de EM	[M+H] ⁺	tr (min)
206	S	15	354,2	0,47
207*	R	15	354,2	0,45

Ejemplo 208*: Preparación de 11-[4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona (208*).

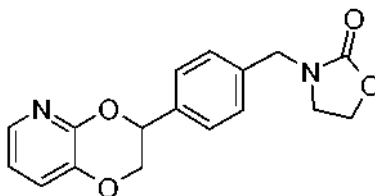


5 Una solución de D (1,0 g, 4,15 mmol) en THF (50 ml) se trata con borohidruro de sodio (188 mg, 5,00 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOAc. La solución orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) con MeOH (del 2 % al 8 %) para dar H-1 de [4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-fenil]-metanol.

15 Una solución de H-1 (400 mg, 1,64 mmol) en THF (10 ml) se trata con dibromuro de trifetilfosfina (1,39 mg, 3,29 mmol) e imidazol (224 mg, 3,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc (25 ml, 3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) con EtOAc en heptano (del 15 % al 50 %) para dar H-2 de 3-(4-bromometil-fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina.

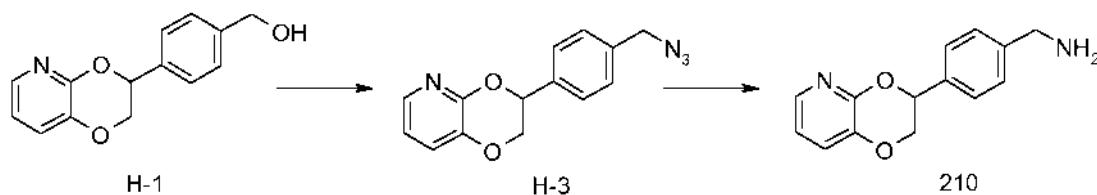
20 Una solución de pirrolidinona (18 mg, 0,21 mmol) en DMF anhidra (2 ml) con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 7,8 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade el producto intermedio H-2 (50 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agita a 50 °C. Después de 15 minutos, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-85 % de MeCN en H₂O (+0,1 % de TFA). Se concentran las fracciones deseadas. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después, se filtra y se concentra la solución para dar el compuesto del título como un sólido (Método 10 de CL/EM: ES⁺ m/z 311,4 [M+H]⁺, Tr = 1,84 min).

Ejemplo 209*: 3-[4-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)bencil]-1,3-oxazolidin-2-ona (209*).



30 El Compuesto 209 se prepara a partir del producto intermedio H-2 según el procedimiento descrito para la síntesis de 208. (Método 10 de CL/EM: ES⁺ m/z 313,4 [M+H]⁺, Tr = 1,72 min)

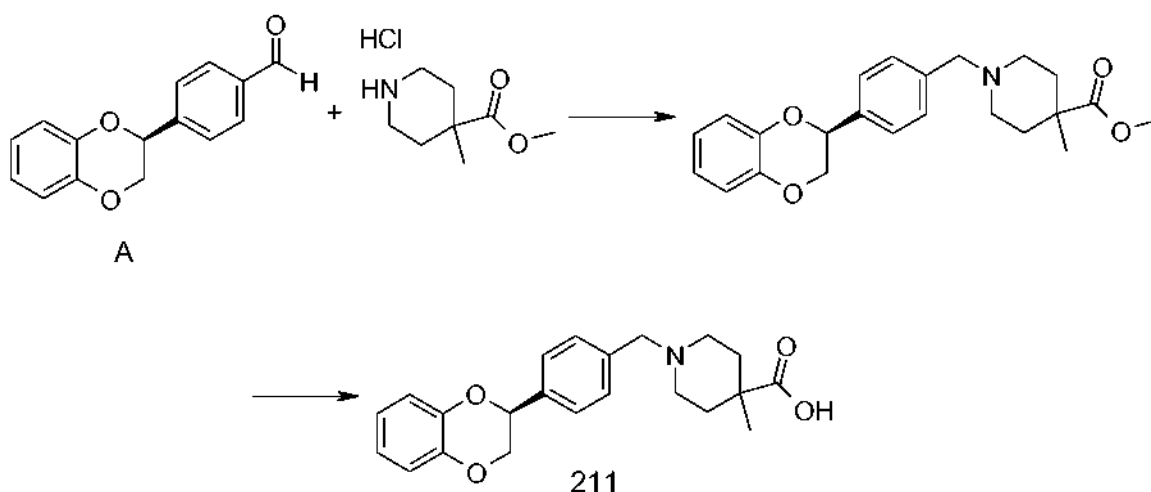
35 Ejemplo 210*: Preparación de 4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencilamina (210*).



Una solución de H-1 (340 mg, 1,4 mmol), trifenilfosfina (550 mg, 2,1 mmol) y azida de difenilfosfina (0,45 ml, 2,1 mmol) en THF anhidro (30 ml) se trata con azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 ml, 2,1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La solución orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente del 10-50 % de EtOAc en heptano para dar H-3 como un aceite.

Una solución de H-3 (390 mg, 78 % puro, 1,1 mmol) y trifenilfosfina (446 mg, 1,7 mmol) en THF (20 ml) se trata con agua (0,2 ml, 11,3 mmol). La mezcla se agita a 40 °C durante 24 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua (25 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). La solución orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-85 % de MeCN en H_2O (+0,1 % de TFA). Las fracciones combinadas se concentran, se basifican con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extraen con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar el compuesto del título como un sólido (Método 10 de CL/EM: ES+ m/z 243,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 0,57 min).

Ejemplo 211*: Preparación de ácido 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico (211*).



El Producto intermedio A (100 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de metil éster de ácido metil-piperidin-4-carboxílico (105 mg, 0,54 mmol) y TEA (75 μl , 0,54 mmol) se agitan en THF seco (3 ml) durante 10 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (176 mg) y se AGITA durante 4 h. La mezcla se diluye con NaHCO_3 saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-3 % de MeOH en DCM para dar metil éster de ácido 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico.

Una solución de metil éster de ácido 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico en MeOH (2 ml) se trata con una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (52 mg, 1,23 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calienta hasta 70 °C durante 2 h, se concentra y se trata con TFA (96 μl , 1,23 mmol). La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc/THF. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-80 % de MeCN en agua (+0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 368,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Tr = 0,62 min).

Ejemplos 212*-215*: Preparación de los Compuestos 212*-215*

Los Compuestos 212-215 se preparan a partir de los Productos intermedios I-2, I-3, I-5 e I-6 según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 211 y se muestran en la Tabla 5.

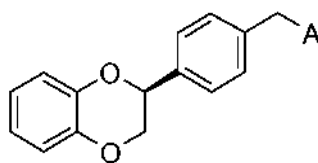
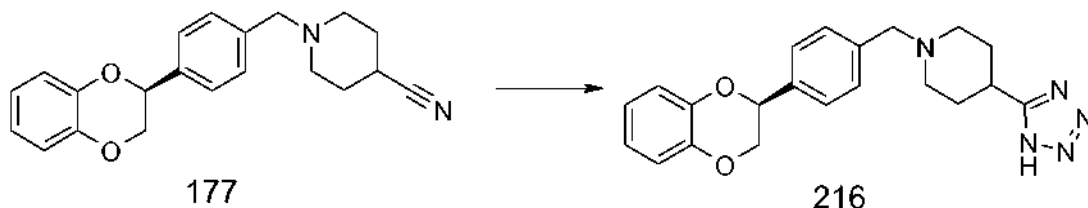


Tabla 5. Preparación de los Compuestos 212*-215*.

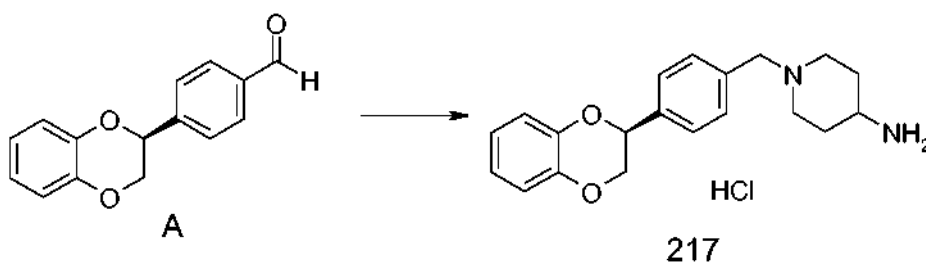
N.º de ejemplo	--A	Método de EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
212*		1	368,24	0,62
213*		1	372,20	0,61
214*		1	341,20	0,61
215*		1	341,23	0,58

5 Ejemplo 216*: Preparación de 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-4-(1H-tetrazol-5-il)-piperidina (216*).



10 A una solución de 177 (115 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) se añade NaN₃ (89,0 mg, 1,38 mmol) y NH₄Cl (147 mg, 2,75 mmol). La mezcla se calienta a 120 °C durante 18 h. Se añade NaN₃ (89,0 mg, 1,38 mmol) adicional y la reacción se agita a 120 °C durante 72 h más. La reacción se filtra y el filtrado se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-80 % de MeCN en agua (+0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título (Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 378,2 [M+H]⁺; Tr = 0,54 min).

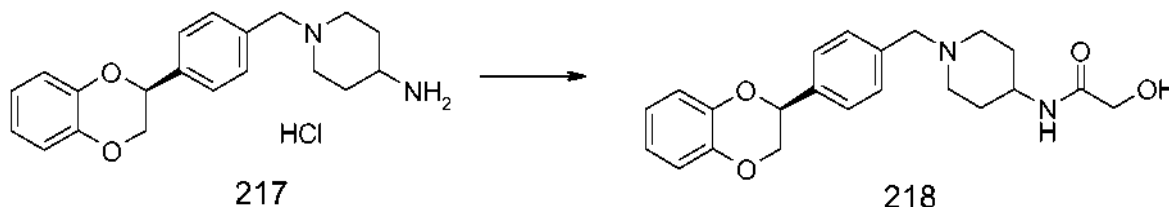
15 Ejemplo 217*: Preparación de 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-ilamina (217*).



20 Una solución del Producto intermedio A (300 mg, 1,25 mmol) y terc-butil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico (300 mg, 1,5 mmol, 1,2 equiv.) se agita en THF seco (3 ml) durante 10 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (316 mg, 1,49 mmol) y la reacción se agita durante 18 h. La reacción se concentra y se reparte entre EtOAc y

NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-5 % de MeOH en DCM. El residuo se disuelve en MeOH (1 ml), se trata con HCl (10 ml, 4 M en dioxano) y se agita durante 18 h. La reacción se diluye con Et₂O (40 ml) y se filtra para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl (Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 325,2 [M+H]⁺, Tr = 0,35 min).

Ejemplo 218*: Preparación de N-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxiacetamida (218*).



Una solución del Compuesto 217 (80 mg, 0,22 mmol), TEA (0,09 ml, 0,67 mmol), ácido hidroxiacético (22 mg, 0,29 mmol) y TBTU (93 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se agita durante 2 h. La reacción se filtra y se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 0-80 % de MeCN en agua (+0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA (Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 383,2 [M+H]⁺, Tr = 0,59 min).

Ejemplos 219*-220*: Preparación de N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida (219*) y N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (220*).

Los Compuestos 219 a 223 se preparan según el procedimiento descrito para el Compuesto 218 y se muestran en la Tabla 6. Los productos se purifican mediante HPLC de fase inversa o cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM.

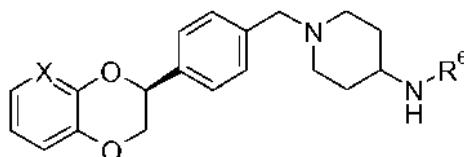
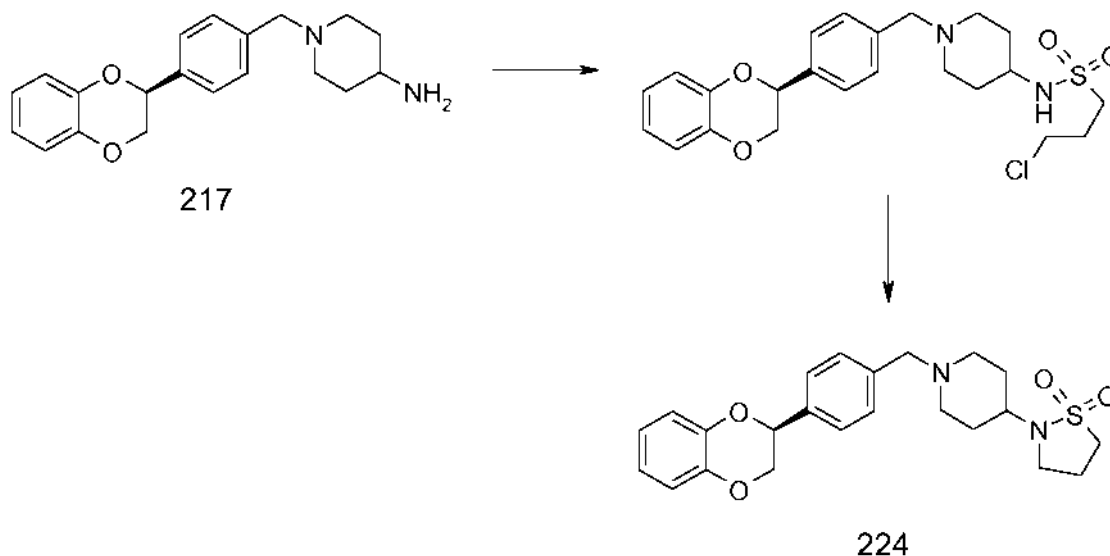


Tabla 6. Preparación de los Compuestos 219*-223.

N.º ejemplo	de X	---R ⁶	Método de EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
219*	CH		1	397,08	0,61
220*	CH		1	411,30	0,55
221	N		1	412,27	0,48
222	N		1	384,22	0,43
223	N		1	410,26	0,47

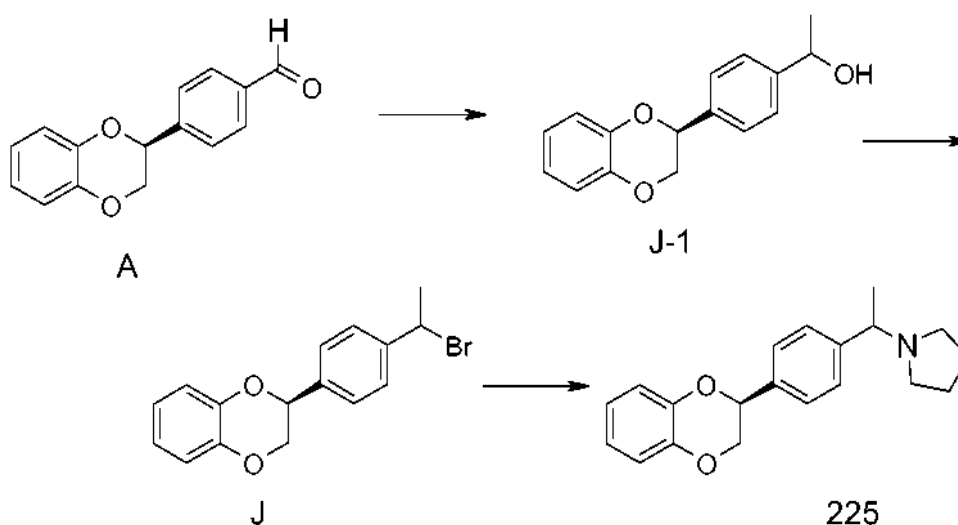
Ejemplo 224: Preparación de 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-piperidina (224).



5 A una solución agitada del Compuesto 217 (535 mg, 1,65 mmol) en THF (10 ml) se añade cloruro de 3-cloro-propan-1-sulfonilo (0,40 ml, 3,3 mmol) y piridina (0,27 ml). Después de 18 h, la mezcla se diluye con NaHCO₃ saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante
10 cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM para proporcionar {1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-amida de ácido 3-cloropropan-1-sulfónico. Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 465,2 [M]⁺, Tr = 0,68 min).

15 A una solución de {1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-amida de ácido 3-cloro-propan-1-sulfónico (410 mg, 0,88 mmol) en DMF (5 ml) se añade NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 71 mg, 1,8 mmol). La reacción se calienta hasta 80 °C durante 1 h, se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 0-80 % de MeCN en agua (+0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se liofilizan, se reparten entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para
20 proporcionar el compuesto del título (Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 429,4 [M+H]⁺, Tr = 0,63 min).

25 Ejemplo 225*: Preparación de 1-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidina (225*).



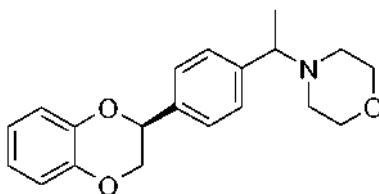
25 Una solución de A (1,0 g, 4,16 mmol) en THF (10 ml) se trata con una solución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno a 0 °C. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 h. Después, la mezcla se inactiva con una solución de cloruro de amonio saturada y se extrae con EtOAc. La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-30 % de EtOAc en heptano para dar 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-fenil]-etanol (J-1).

Una solución de J-1 (500 mg, 1,95 mmol) en THF (10 ml) se trata con dibromuro de trifetilfosfina (1,65 g, 3,90 mmol) e imidazol (265 mg, 3,90 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc (25 ml, 3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) con EtOAc en heptano (del 0 % al 30 %) para dar J de (S)-2-[4-(1-bromo-etil)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

Una mezcla del Producto intermedio J (560 mg, 90 % puro, 1,58 mmol) en pirrolidina (0,5 ml) se calienta a 60 °C durante 18 h. La reacción se diluye con MeOH y se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-80 % de MeCN en agua (+0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se combinan, se diluyen con EtOAc y se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en Et₂O (2 ml), se trata con HCl (2 ml, 2 M en Et₂O) y se concentra para proporcionar el producto del título como la sal de HCl (Método 1 de CL/EM: ES+ m/z 311,2 [M+H]⁺, Tr = 0,63 min).

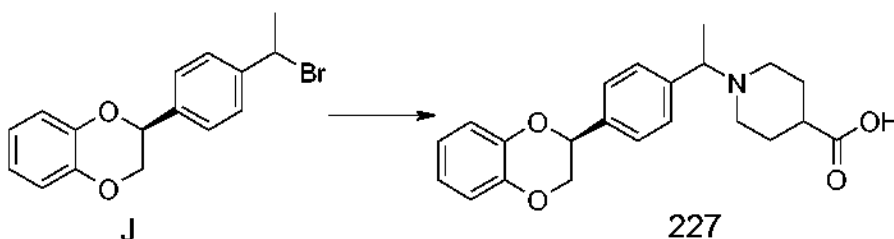
Ejemplo 226*: 4-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]fenil}etil)morfolina (226*)

El Compuesto 226 se prepara a partir del Producto intermedio J y morfolina según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 225.



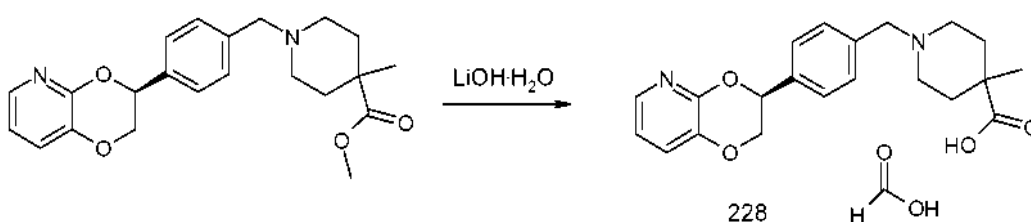
N.º de ejemplo	Método de EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
226*	1	327,20	0,89

Ejemplo 227*: Preparación de ácido 1-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico (227*)



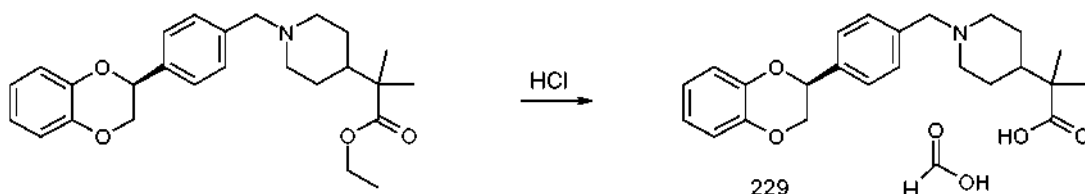
Una mezcla del Producto intermedio J (188 mg, 0,59 mmol) y etil éster de ácido piperidin-4-carboxílico (0,5 ml, 3,24 mmol) se calienta a 60 °C durante 18 h. La reacción se diluye con MeOH y se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 5-80 % de CH₃CN en agua (+0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se combinan, se diluyen con EtOAc y se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en una mezcla de MeOH (4 ml) y agua (4 ml) que contiene KOH (110 mg, 2 mmol) y se calienta a 50 °C durante 18 h. La mezcla se concentra, se trata con TFA (0,15 ml, 2 mmol) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 228*: Preparación de sal de formiato de ácido 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico (228*)



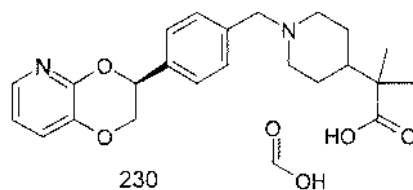
Una mezcla de metil éster de ácido 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencil]-4-metilpiperidin-4-carboxílico (preparado según el Método general A) (43 mg, 0,10 mmol), LiOH·H₂O (21 mg, 0,5 mmol), MeOH (3 ml) y agua (1 ml) se calienta hasta 50 °C durante una noche. La reacción se concentra, se neutraliza con HCl acuoso 1 N y se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 0-70 % de MeCN en agua (+0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título como la sal de formiato (Método 15 de CL/EM: ES+ m/z 382,8 [M+H]⁺, Tr = 0,54 min).

Ejemplo 229*: Preparación de sal de formiato de ácido 2-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metilpropiónico (229*)



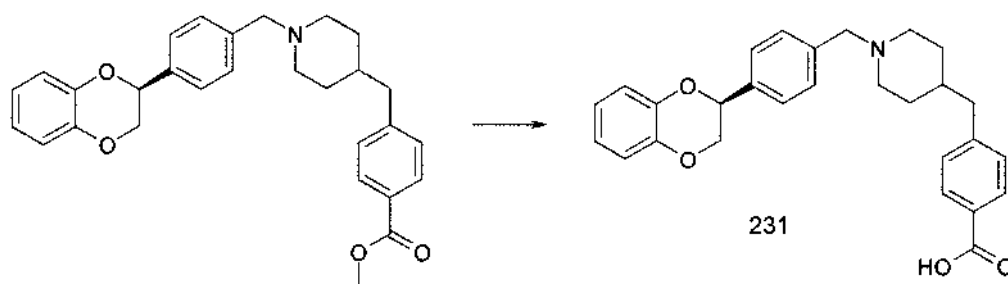
El etil éster de ácido 2-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-propiónico (preparado según el Método general A) (226 mg, 0,430 mmol) se trata con HCl (1,5 ml, 4 M en dioxano, 6 mmol) y 1 ml de agua. La mezcla se calienta hasta 140 °C durante 1 hora, se concentra, se diluye con agua y se neutraliza con Na₂CO₃ acuoso 2 N. La capa acuosa se decanta y el residuo restante se purifica mediante HPLC de fase inversa que eluye con un gradiente del 0-70 % de MeCN en agua (+0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título como la sal de formiato (Método 15 de CL/EM: ES+ m/z 395,8 [M+H]⁺, Tr = 1,25 min).

Ejemplo 230*: Preparación de sal de formiato de ácido 2-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2-metil-propiónico (230*)



El Compuesto 230 se prepara según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 229.

Ejemplo 231: Preparación de ácido 4-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-benzoico (231).



Una mezcla de metil éster de ácido 4-{1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-benzoico (preparado según el Método general C) (80 mg, 0,17 mmol), LiOH·H₂O (15 mg, 0,36 mmol), MeOH (3 ml) y agua (0,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se concentra. El residuo se tritura con agua para dar el compuesto del título.

Ejemplos 231-235: Preparación de los Compuestos 231-235

Los Compuestos 231-235 se preparan según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 231, tal como se muestra en la Tabla 7, a continuación.

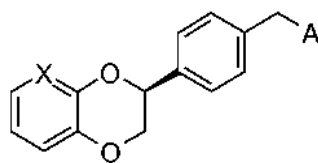
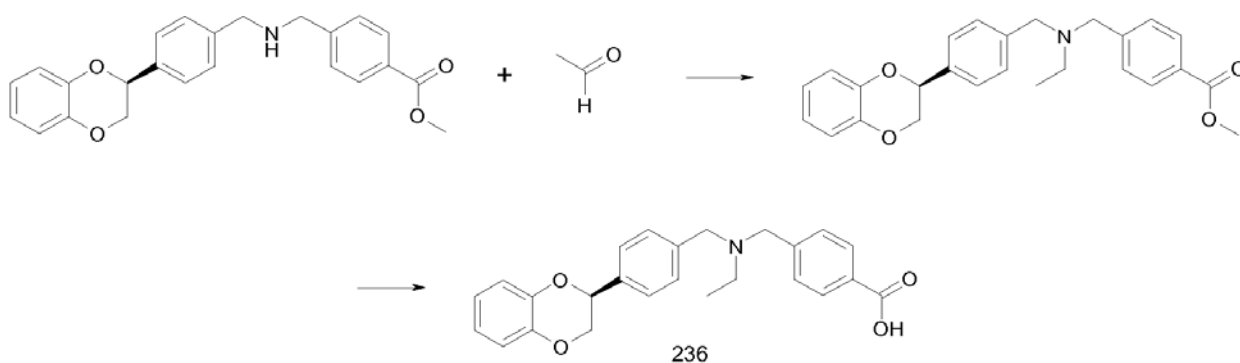


Tabla 7. Preparación de los Compuestos 231-235.

N.º de ejemplo	X	--A	Método de EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
231	CH		4	444,30	1,42
232*	CH		4	402,25	1,28
233	CH		4	430,26	1,21
234	N		4	445,29	0,81
235	N		3	431,25	1,59

- 5 Ejemplo 236*: Preparación de ácido 4-(((S)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil)-etil-amino)-metil)-benzoico (236*).



- 10 Una mezcla de metil éster de ácido 4-(((S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil-amino)-metil)-benzoico (preparado según el Método general E) (130 mg, 0,33 mmol), acetaldehído (0,03 ml, 0,50 mmol) y cianoborohidruo de sodio (42 mg, 0,67 mmol) en MeOH (15 ml) se trata con 2 gotas de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM para dar metil éster de ácido 4-(((S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil)-etil-amino)-metil)-benzoico.

- 15 Una mezcla de metil éster de ácido 4-(((S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil)-etil-amino)-metil)-benzoico (65 mg, 0,16 mmol), LiOH·H₂O (23 mg, 0,55 mmol), MeOH (5 ml) y agua (0,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se concentra. El residuo se diluye con agua y DCM, las fases se separan, la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica

mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título.

Ejemplos 236*-238*: Preparación de los Compuestos 236*-238*

Los Compuestos 236-238 se preparan según el procedimiento descrito para la síntesis del Compuesto 236 y tal como se muestra en la Tabla 8, a continuación.

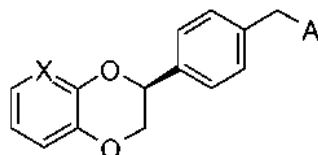
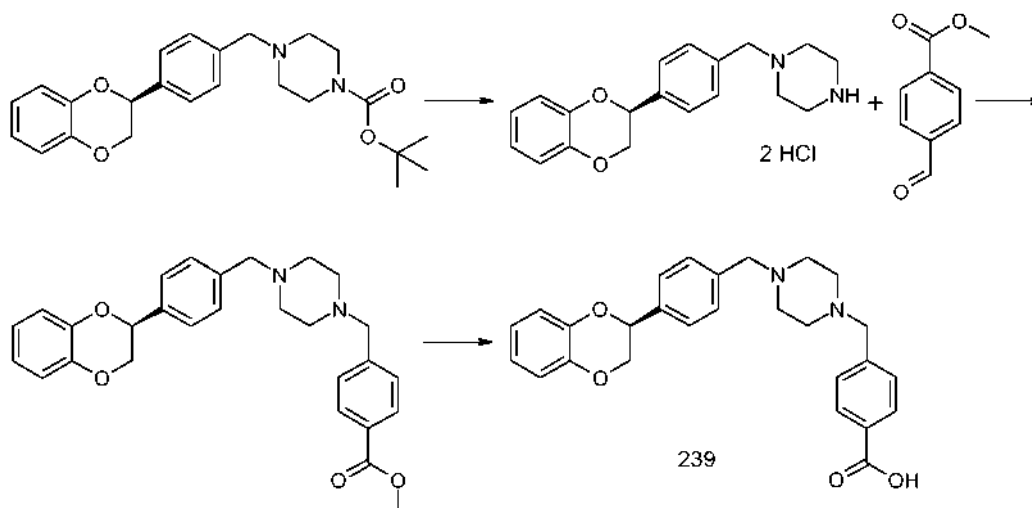


Tabla 8. Preparación de los Compuestos 236-238.

N.º de ejemplo	X	--A	Método de EM	[M+H] ⁺	Tr (min)
236*	CH		3	404,40	1,86
237*	CH		3	432,29	2,29
238*	CH		3	404,26	1,98

Ejemplo 239*: Preparación de ácido 4-{4-[(S)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico (239*)



Se añade metanol (30 ml) gota a gota al cloruro de acetilo (1,4 ml) a 0 °C. La solución se añade al terc-butil éster de ácido 4-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico (408 mg, 0,99 mmol) (preparado según el Método general E). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 h y se concentra. El residuo se suspende en una mezcla de heptano y EtOAc, y el precipitado se recoge y se seca al vacío para dar diclorhidrato de 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazina.

Una solución de diclorhidrato de 1-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazina (80 mg, 0,21 mmol), metil éster de ácido 4-formil-benzoico (41 mg, 0,25 mmol), cianoborohidruro de sodio (26 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,42 mmol) en MeOH (5 ml) se trata con 2 gotas de ácido acético. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida que eluye con un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM para dar metil éster de ácido 4-{4-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico.

Una mezcla de metil éster de ácido 4-{4-[(S)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-bencil]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico (48 mg, 0,11 mmol), LiOH·H₂O (15 mg, 0,37 mmol), dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se concentra. El residuo se tritura con agua para dar el compuesto del título (Método 4 de CL/EM: ES+ m/z 445,2 [M+H]⁺, Tr = 1,31 min).

Evaluación de las propiedades biológicas

Se evalúa la capacidad de los compuestos de la invención para interactuar con la LTA₄ hidrolasa humana en un ensayo enzimático que mide la capacidad de la enzima para escindir el enlace peptídico de arginilo-aminometilcumarina (Arg-AMC). La enzima de la LTA₄H (1 nM final), un sustrato de Arg-AMC (50 μM final) y un compuesto se combinan en un tampón de reacción (50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 100 mM de KCl, el 0,5 % de albúmina de suero bovino) a temperatura ambiente durante 1 h. La formación del producto se evalúa mediante la medición de la fluorescencia del producto de aminometilcumarina (longitud de onda de excitación de 380 nm/longitud de onda de excitación de 460 nm). En general, el intervalo de potencia preferido (Cl₅₀) de los compuestos en la enzima de la LTA₄H se encuentra entre 0,1 nM y 10 μM, el intervalo de potencia más preferido se encuentra entre 0,1 nM y 0,1 μM y el intervalo de potencia aún más preferido se encuentra entre 0,1 nM y 10 nM.

Tabla 9. Valores de IC₅₀ del ensayo de la enzima de la LTA₄H.

Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
1*	0,38	61*	0,60	121*	0,37	181	0,042
2*	2,45	62*	1,79	122*	0,91	182	0,29
3*	2,57	63*	7,90	123*	0,73	183*	0,48
4*	0,74	64*	0,83	124*	2,45	184*	0,11
5*	2,96	65*	1,15	125	0,16	185*	0,59
6*	0,46	66*	1,79	126	0,18	186	0,24
7*	2,79	67*	0,61	127	0,12	187*	0,07
8*	0,32	68	0,10	128*	0,65	188*	0,87
9*	1,49	69*	0,60	129	0,23	189*	0,16
10*	0,75	70*	0,57	130*	0,51	190	0,09
11*	2,95	71*	1,88	131*	1,73	191*	1,62
12*	10,19	72*	1,80	132*	0,91	192*	0,43
13*	0,36	73*	3,65	133*	1,75	193*	5,35
14*	0,27	74*	1,00	134*	0,47	194	0,15
15*	0,36	75*	4,51	135*	0,47	195*	1,59
16*	2,32	76*	1,90	136	0,19	196*	0,39
17*	0,77	77	0,18	137	0,26	197*	2,69
18*	1,14	78*	1,40	138	0,18	198*	2,28
19*	0,73	79*	0,51	139	0,10	199*	40,12
20*	1,30	80*	0,71	140*	0,38	200	0,12
21*	4,43	81	0,31	141	0,26	201*	1,59
22*	200,00	82	0,20	142	0,17	202*	23,37

ES 2 660 493 T3

Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
23*	5,20	83	0,13	143	0,30	203*	2,94
24*	5,90	84*	2,69	144	0,14	204	0,15
25*	0,76	85*	0,45	145	0,09	205*	27,50
26*	0,43	86*	0,92	146	0,29	206	0,19
27*	1,20	87*	0,69	147*	0,35	207*	0,86
28*	3,40	88*	0,54	148	0,28	208*	21,45
29*	2,04	89*	1,40	149	0,24	209*	12,41
30*	1,77	90*	0,77	150	0,21	210*	19,00
31*	1,54	91*	0,54	151*	0,10	211*	0,69
32*	1,80	92*	35,99	152	0,17	212*	0,49
33*	3,19	93*	1,98	153*	0,82	213*	0,81
34*	1,89	94*	0,45	154	0,20	214*	0,47
35*	0,26	95*	0,49	155	0,28	215*	0,70
36*	4,45	96	0,22	156*	0,91	216*	0,13
37*	1,05	97*	2,87	157	0,18	217*	2,28
38*	1,14	98*	0,61	158	0,13	218*	0,37
39*	2,14	99*	0,37	159	0,16	219*	0,49
40*	0,82	100*	2,36	160	0,18	220*	0,47
41*	3,71	101*	1,90	161*	0,41	221	0,16
42*	0,69	102*	2,68	162	0,14	222	0,14
43*	4,42	103*	2,40	163	0,17	223	0,16
44*	0,69	104	0,18	164	0,84	224	0,13
45*	0,90	105*	0,51	165	0,13	225*	5,30
46*	24,82	106*	0,46	166*	0,68	226*	42,95
47*	1,73	107*	1,35	167	0,27	227*	1,40
48*	0,16	108*	0,87	168	0,31	228*	0,61
49*	0,32	109	0,17	169*	0,33	229*	3,85
50*	0,60	110*	2,15	170*	0,47	230*	1,24
51*	0,82	111*	2,25	171*	0,45	231	0,29
52*	0,75	112*	1,07	172*	0,53	232*	2,75
53*	0,42	113*	2,49	173*	0,73	233	0,22
54*	5,93	114*	0,77	174*	0,60	234	0,14
55*	3,63	115*	3,03	175	0,22	235	0,08
56*	6,08	116*	0,82	176	0,24	236*	6,04
57*	13,66	117	0,23	177*	1,45	237*	0,81
58*	1,36	118*	0,45	178*	0,35	238*	0,55
59*	89,24	119	0,10	179	0,16		
60*	31,02	120*	0,51	180	0,12		

Los compuestos de la invención se someten a ensayo adicionalmente en un ensayo de sangre entera humana (HWB) para determinar su capacidad para inhibir la síntesis del LTB₄ en un sistema celular. Los compuestos se combinan con sangre entera humana heparinizada y se incuban durante 15 minutos a 37 °C. Después, se añade calcimicina (20 μM final, preparada en una solución salina tamponada con fosfato, de pH 7,4) y la mezcla se incuba durante 30 minutos más a 37 °C. Las muestras se centrifugan durante 5 min a baja velocidad (1.500 x g) y la capa de plasma se retira. Las concentraciones de LTB₄ en plasma se miden después usando un método de fluorescencia con redisolución temporal homogénea basado en anticuerpos (CisBio, Bedford, MA). En general, el intervalo de potencia preferido (CI₅₀) de los compuestos en el ensayo de HWB se encuentra entre 10 nM y 10 μM, el intervalo de potencia más preferido se encuentra entre 10 nM y 1 μM y el intervalo de potencia aún más preferido se encuentra entre 10 nM y 100 nM. Las potencias de los compuestos representativos de la invención, así como de los compuestos de referencia en los ensayos de HWB, se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Valores de CI₅₀ del ensayo de la inhibición de producción de LTB₄ en sangre entera humana.

Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
139	13,18	175	72,56	52*	145,12	61*	250,398
142	24,37	173*	72,75	219*	148,90	118*	255,61
190	26,03	109	75,52	183*	151,13	174*	268,33
158	27,50	138	76,03	14*	154,92	87*	268,33
137	27,64	68	80,65	53*	154,92	9*	284,85
160	27,98	81	80,74	64*	157,95	229*	289,83
145	28,39	200	82,95	156*	158,75	25*	294,12
126	32,30	220*	91,13	121*	159,37	85*	304,96
141	32,81	185*	92,28	178*	159,61	227*	307,44
140*	33,44	237*	94,53	69*	164,89	26*	308,47
83	33,49	134*	94,60	214*	168,70	116*	310,32
157	35,00	234	94,77	18*	176,14	123*	312,41
186	36,46	204	94,98	187*	176,77	37*	323,66
168	38,99	155	95,39	1*	179,33	67*	345,74
125	39,18	99*	95,39	98*	180,00	10*	352,40

15 Métodos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces de la leucotrieno A₄ hidrolasa (LTA₄H) y, por tanto, inhiben la producción de leucotrieno. Por lo tanto, en una realización de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en los métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

20 Sin desear quedar ligados a teoría alguna, mediante la inhibición de la actividad de la LTA₄H, los compuestos de la invención bloquean la producción del LTB₄ resultante de la oxidación del ácido araquidónico por 5-LO y el posterior metabolismo. Por tanto, la inhibición de la actividad de la LTA₄H es un medio atractivo para la prevención y el tratamiento de una diversidad de enfermedades en las que interviene el LTB₄. Estas incluyen:

25 enfermedades cardiovasculares, incluyendo aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía, aneurisma de la aorta, crisis drepanocítica, lesión por isquemia-reperfusión, sepsis e hipertensión arteropulmonar.

30 Para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente, una dosis terapéuticamente eficaz estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosificación de un compuesto de la invención; preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosificación. Por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7.000 mg por dosificación de un compuesto de la invención, preferentemente de aproximadamente 7,0 mg a 1.400 mg por dosificación.

35 requerirse algún grado de optimización rutinaria de la dosis para determinar un nivel y un patrón de dosificación óptimos. El principio activo se puede administrar de 1 a 6 veces al día.

Administración general y composiciones farmacéuticas

5 Cuando se usan como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se administran típicamente en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse usando procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que potencien la estabilidad de los compuestos de la invención, faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos en determinadas realizaciones, proporcionen mayor disolución o dispersión, mayor actividad antagonista, proporcionen terapias complementarias, y similares. Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en combinación con otras sustancias activas según la invención, opcionalmente, también en conjunción con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz, pero pueden administrarse en cantidades inferiores para fines diagnósticos o de otro tipo.

15 La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, puede llevarse a cabo usando cualquiera de los modos aceptados de administración de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, por vía bucal (por ejemplo, sublingual), por vía nasal, por vía parenteral, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía vaginal o por vía rectal, en forma de sólido, semisólido, polvo liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y blanda elástica, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración sencilla de dosificaciones precisas. Las composiciones farmacéuticas incluirán generalmente un portador o excipiente farmacéuticos convencionales y un compuesto de la invención como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores, adyuvantes, diluyentes, vehículos o combinaciones de los mismos. Tales excipientes, portadores o aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos de preparación de las composiciones farmacéuticas para diversos modos o administraciones, son bien conocidos por aquellos expertos en la materia. El estado de la técnica se demuestra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5ª ed., Lea and Febiger, 1990.

35 Como cabría esperar de los expertos en la técnica, se seleccionarán las formas de los compuestos de la invención utilizadas en una formulación farmacéutica particular (por ejemplo, sales) que posean las características físicas adecuadas (por ejemplo, solubilidad en agua) que se requieren para que la formulación se eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 ácido 4-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)butanoico;
 ácido 4-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)benzoico;
 (3S)-3-[4-[(1S,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;
 (3S)-3-[4-(azepan-1-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 10 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metilpiperidina;
 7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxamida;
 7-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona;
 ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-carboxílico;
 (1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona;
 15 8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-2,4-diona;
 (3S)-3-[4-[(3-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida;
 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-4-(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)piperidina;
 (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}pirrolidin-3-ol;
 20 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;
 ácido 4-[(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metil]benzoico;
 (1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona;
 (3S)-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 8-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 25 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carbonitrilo;
 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-metilpiperidin-4-carboxamida;
 8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;
 30 N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-etilciclopentanamina;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metilpiperidin-4-carboxamida;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metilciclopentanamina;
 1-[(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-il)metil]pirrolidin-2-ona;
 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-2-metilpirrolidina;
 35 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-amina;
 N-ciclohexil-N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N',N'-dimetiletan-1,2-diamina;
 N-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)acetamida;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-metil-2-(piridin-2-il)etanamina;
 (3S)-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 40 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-3-carboxamida;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-carboxamida;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}pirrolidin-3-il)acetamida;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-(2-hidroxietyl)piperidin-4-carboxamida;
 (3S)-3-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 45 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N-(2-hidroxietyl)piperidin-4-carboxamida;
 Ácido 4-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)benzoico;
 1-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)urea;
 7-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-ona;
 8-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 50 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-ol;
 N-(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;
 3-(1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)propan-1-ol;
 (3S)-3-[4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-N-etiletanamina;
 55 N-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina;
 (3S)-3-[4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}-1,4-diazeapan-1-il)etanona;
 ácido [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-3-il]acético;
 (1-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperidin-4-il)metanol;
 60 Ácido 4-[(1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-il)metil]benzoico;
 (3S)-3-[4-[(4-metil-1,4-diazeapan-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 (3S)-3-[4-[(3-metoxipirrolidin-1-il)metil]fenil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 4-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperazin-1-carboxamida; y
 N-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}-N,2-dimetilpropan-2-amina; o
 65 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto 4-{4-[(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il]bencil}piperazin-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 3. Un compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto ácido 1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto ácido [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]bencil}piperidin-3-il]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
- 15 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular.
- 20 8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía, aneurisma de la aorta, crisis drepanocítica, lesión por isquemia-reperfusión, sepsis e hipertensión arteropulmonar.
9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad cardiovascular es aterosclerosis.