



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0814529-6 B1



(22) Data do Depósito: 18/07/2008

(45) Data de Concessão: 17/09/2019

(54) Título: DERIVADOS DE 2,3-DIHIROBENZO[1,4]DIOXIN-2-ILMETIL COMO ANTAGONISTAS DE ALFA2C PARA USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DO SISTEMA NERVOZO PERIFÉRICO E CENTRAL

(51) Int.Cl.: C07D 405/06; A61K 31/357; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 20/07/2007 US 60/950,983.

(73) Titular(es): ORION CORPORATION.

(72) Inventor(es): DAVID DIN BELLE; PATRIK HOLM; ARTO KARLJALAINEN; ARTO TOLVANEN; GERD WOHLFAHRT; PETTERI RUMMAKKO.

(86) Pedido PCT: PCT FI2008000090 de 18/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/013390 de 29/01/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/01/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE 2,3-DIHIROBENZO[1,4]DIOXIN-2-ILMETIL COMO ANTAGONISTAS DE ALFA2C PARA USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DO SISTEMA NERVOZO PERIFÉRICO E CENTRAL Os compostos de fórmula (I), em que X, Z, R1-R4, e m são como definidos nas reivindicações, exibem atividade antagônica de alfa2C e assim são úteis para o tratamento de doenças e condições do sistema periférico e sistema nervoso central (SNC).

DERIVADOS DE 2,3-DIHIROBENZO[1,4]DIOXIN-2-ILMETIL COMO
ANTAGONISTAS DE ALFA2C PARA USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS DO
SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO E CENTRAL

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção relaciona-se aos 3-substituído 1-
(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)azaciclos
farmacologicamente ativos, ou sais e ésteres
farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, bem como as
composições farmacêuticas compreendendo-os e seu uso como
10 antagonistas de alfa2C.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

É geralmente conhecido e aceito na técnica que os
compostos exibindo atividade adrenérgica alfa podem ser
usados para o tratamento de uma grande variedade de doenças
15 e condições do sistema periférico e do sistema nervoso
central (SNC).

Os receptores adrenérgicos alfa podem ser divididos em
uma base farmacológica em adrenoceptores alfa 1 e alfa 2,
que podem ainda ser divididos em subtipos. Três subtipos
20 geneticamente codificados, especificamente adrenoceptores
alfa2A, alfa2B, e alfa2C, foram descobertos em humanos. Um
quarto subtipo farmacologicamente definido, especificamente
adrenoceptor alfa2D, é conhecido em alguns outros mamíferos
e em roedores. Corresponde ao adrenoceptor alfa2A
25 geneticamente definido.

Os subtipos de adrenoceptor alfa2 têm distribuições de
tecido e papéis funcionais distintas. Por exemplo, enquanto
os adrenoceptores alfa2A são amplamente expressos em vários
tecidos, os adrenoceptores alfa2C são concentrados no SNC e
30 parecem ter um papel na modulação de respostas fisiológicas

e comportamentais mediadas de SNC específicas.

Alguns compostos que são não específicos para quaisquer dos subtipos alfa2 acima mencionados e alguns compostos que são específicos para determinados subtipos alfa2 são conhecidos na técnica. Por exemplo, atipamezol divulgado em EP 183 492 A1 (composto XV na página 13) é um antagonista alfa2 não específico. Compostos que são antagonistas seletivos para o subtipo alfa2C e são úteis para o tratamento de doença mental, por exemplo distúrbio mental induzido por estresse, são descritos na US 5.902.807. Tais compostos são, por exemplo, MK-912 e BAM-1303. Os derivados de imidazol tendo atividade tipo agonista para adrenocetores alfa2B ou 2B/2C são divulgados no WO 99/28300. Os derivados de quinolina úteis como antagonistas de alfa2 são divulgados no WO 01/64645 e WO 2004/067513. Os derivados de arilquinolizina úteis como antagonistas de alfa2 são divulgados no WO 03/082866.

A fim de ser capaz de reduzir o risco de eventos adversos durante o tratamento, uma seletividade melhorada dos antagonistas de alfa2 seria desejável. Por exemplo, o uso de antagonistas de alfa2 não seletivos é atribuído aos efeitos colaterais, tais como aumentos na pressão sanguínea, frequência cardíaca, secreção salivar, secreção gastrintestinal, e ansiedade. Também uma potência melhorada dos antagonistas de alfa2C seria desejável, a fim de ser capaz de reduzir a dose necessária.

Como conhecido 3-substituído 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)azaciclos, 1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-piperidina, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-

ilmetil)-3,5-dimetil-piperidina, 1-[1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)-etil]-3,5-dimetil-piperidina, 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-piperidina, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,3-dimetil-piperidina, 1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,3-dimetil-piperidina, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidina, 1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidina, e 1-[1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)-etil]-3,5-dimetil-piperidina foram divulgados em WO 90/02122. Metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-4-oxo-piperidina-3-carboxílico, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxílico, e metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-4-hidróxi-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxílico foram divulgados em US 4.957.928. 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina e 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina foram divulgados em DD 250 930 A1. 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina foi divulgado em *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 339. 1-(2,3-Dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina foi divulgado em US 3.644.414.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

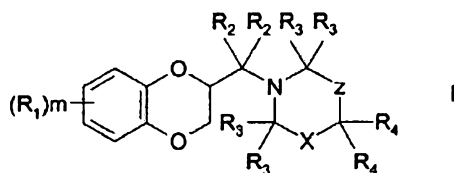
Um objeto da presente invenção é fornecer antagonistas

de alfa2C adicionais que podem ser usados para o tratamento de doenças ou condições do sistema nervoso periférico ou central em que os antagonistas de alfa2C são indicados por serem úteis. Consequentemente, um objeto da presente invenção é fornecer compostos adicionais a serem usados como antagonistas de alfa2C no tratamento de mamíferos. Além disso, as composições farmacêuticas compreendendo os compostos presentes são fornecidas.

Os antagonistas de alfa2 da presente invenção têm uma seletividade melhorada para o subtipo de adrenoceptor alfa2C e/ou uma potência melhorada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se aos novos antagonistas de alfa2C tendo a fórmula geral I,



em que, X é C(R₅)(R₆) ou C(R₇)(R₈);

Z é -[C(R₄)₂]_n- ou uma ligação simples;

R₁ é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, halogênio, halo(C₁-C₆)alquil, fenil(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-, CN, NO₂, NH₂, mono- ou di(C₁-C₆)alquilamino ou carbóxi;

R₂ é, independentemente em cada ocorrência H ou (C₁-C₆)alquil;

R₃ é, independentemente em cada ocorrência H ou (C₁-C₆)alquil;

R₄ é, independentemente em cada ocorrência H, hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₂-C₆)alquenil, hidróxi(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₂-C₆)alquenil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₂-

C_6)alquenilóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-, hidróxi(C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil ou (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil; ou R_4 e R_4 ambos unidos ao mesmo átomo de anel de carbono formam, junto com o átomo
 5 de anel de carbono ao qual são unidos, um grupo -(C=O)-;

R_5 é H ou hidróxi;

ou R_4 e R_5 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos quais são unidos;

10 R_6 é fenila não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes R_9 ;

R_7 é H, (C_1-C_6)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil ou (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-;

ou R_4 e R_7 unidos aos átomos de anel de carbono
 15 adjacentes formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos quais são unidos;

R_8 é hidróxi, (C_1-C_6)alquil, (C_2-C_6)alquenil, (C_1-C_6)alcóxi, halogênio, hidróxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquil, hidróxi(C_2-C_6)alquenil, hidróxi(C_1-C_6)alcóxi,
 20 halo(C_1-C_6)alcóxi, fenil(C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_2-C_6)alquenilóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alquil-S-, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-O-(C₁-C₆)alquil, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi,
 25 hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil,
 30 C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil,

hidróxi (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-
 C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil-
 (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -
 5 (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil,
 hidróxi (C₁-C₆) alquil-O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-
 10 (O=S=O) -O- (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -O- (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -N(R₁₀) - (C₁-C₆) alquil,
 hidróxi (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, halo (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, CN,
 NO₂, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N- (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) -, (R₁₀)₂N-
 15 (C=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil-
 S- (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-
 C₆) alquil, carbóxi, R₁₁- (O=S=O) -, R₁₁- (O=S=O) -O- ou (C₁-
 C₆) alcóxi- (C₁-C₆) alcóxi;

ou R₄ e R₈ unidos aos átomos de anel de carbono
 20 adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono
 aos quais são unidos, a um anel fenila condensado, em que o
 dito anel fenila é não substituído ou substituído com 1 ou
 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi,
 (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi, hidróxi (C₁-C₆) alquil, halo (C₁-
 25 C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (C=O) -
 ou (C₁-C₆) alcóxi- (C=O) -;

ou R₄ e R₈ unidos aos átomos de anel de carbono
 adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono
 aos quais são unidos, um anel carbocíclico saturado ou
 30 insaturado de 5 ou 6 membros condensado ou um anel

heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros condensado contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O, e S, em que o referido anel carbocíclico ou heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)- ou (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)- ou oxo;

ou R₇ e R₈ formam, junto com o átomo de anel de carbono ao qual são unidos, um anel carbocíclico saturado de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O, e S, em que o referido anel carbocíclico ou heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C₁-C₆)alquil ou oxo;

R₉ é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₂-C₆)alquenil, (C₁-C₆)alcóxi, halogênio, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₂-C₆)alquenil, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alcóxi, fenil(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₂-C₆)alquenilóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-S-, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-O-(C₁-C₆)alquil, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-S-(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil,

(C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil-
 $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil-O- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil-
10 O- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ -O- (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ -O- (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ -N(R₁₀) - (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, CN, NO₂, (R₁₀)₂N-,
15 (R₁₀)₂N- (C_1-C_6) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) -, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)$ - (C_1-C_6) alquil, carbóxi, R₁₁- $(O=S=O)$ - ou R₁₁- $(O=S=O)$ -O-;

ou R₉ e R₉ unidos aos átomos de anel de carbono
20 adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel fenila condensado, um anel carbocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado ou um anel heterocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O e S, em que
25 o referido anel fenila, carbocíclico ou heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi, hidróxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- (C=O) - ou (C_1-C_6) alcóxi- (C=O) -;
30

R_{10} é, independente em cada ocorrência H, (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)$ - ou R_{11} - $(O=S=O)$ -;

R_{11} é, independente em cada ocorrência hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi, halo (C_1-C_6) alquil ou mono- ou di (C_1-C_6) alquilamino;

m é 0, 1 ou 2; e

n é 1 ou 2;

ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável dos mesmos;

- 10 com as condições que o composto não é 1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-piperidina, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-piperidina, 1-[1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)-etil]-3,5-dimetil-piperidina,
- 15 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-piperidina, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,3-dimetil-piperidina, 1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,3-dimetil-piperidina, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
- 20 metil-piperidina, 1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidina, 1-[1-(6-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)-etil]-3,5-dimetil-piperidina, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico,
- 25 metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-4-oxo-piperidina-3-carboxílico, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridina-3-carboxílico, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-4-hidróxi-1,2,5,6-
- 30 tetrahidro-piridina-3-carboxílico, 2-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1-metil-
 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 2-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-
 tetrahidro-isoquinolina, 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina ou 1-(2,3-dihidro-
 benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-
 pirrolidina.

Em um subgrupo possível dos compostos de fórmula I, Z
 é $-[C(R_4)_2]_n-$.

10 Em um subgrupo possível adicional dos compostos de
 fórmula I, n é 1.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I,
 n é 2.

15 Em um subgrupo possível adicional dos compostos de
 fórmula I, Z é uma ligação simples.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de
 fórmula I, R_2 é H.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de
 fórmula I, R_3 é H.

20 Em um subgrupo possível adicional dos compostos de
 fórmula I, R_4 é, independentemente em cada ocorrência H,
 (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenil, hidróxi (C_2-C_6) alquenil, $(C_1-$
 $C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenilóxi (C_1-C_6) alquil, $(C_1-$
 $C_6)$ alquil-(C=O)-, (C_1-C_6) alcóxi-(C=O)-, hidróxi $(C_1-$
 25 $C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil ou (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi $(C_1-$
 $C_6)$ alquil; por exemplo, H.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I,
 R_4 é, independentemente em cada ocorrência H, hidróxi ou
 (C_1-C_6) alquil; por exemplo, H.

30 Em um subgrupo possível adicional dos compostos de

fórmula I, m é 0.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, m é 1.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, fenil(C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-, CN, NO_2 , NH_2 , mono ou di(C_1-C_6)alquilamino ou carbóxi.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, halogênio, fenil(C_1-C_6)alcóxi ou NO_2 .

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi ou halogênio; por exemplo, hidróxi ou halogênio.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, X é $C(R_5)(R_6)$.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, R_5 é H.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_5 é hidróxi.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_4 e R_5 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos quais são unidos.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I. R_6 é fenila não substituída.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_6 é fenila substituída com 1 ou 2 substituintes R_9 ;

R_9 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C_2-C_6)alquenil, hidróxi(C_1-C_6)alquil, halo(C_1-C_6)alquil,

hidróxi (C₂-C₆) alquenil, hidróxi (C₁-C₆) alcóxi, halo (C₁-
 C₆) alcóxi, fenil (C₁-C₆) alcóxi, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil,
 (C₂-C₆) alquenilóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (C=O) -, (C₁-
 C₆) alcóxi- (C=O) -, (C₁-C₆) alcóxi- (C=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-
 5 C₆) alquil-S-, (C₁-C₆) alquil- (C=O) -O-, (C₁-C₆) alquil- (C=O) -O-
 (C₁-C₆) alquil, hidróxi- (C=O) - (C₁-C₆) alcóxi, hidróxi- (C=O) -
 (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi- (C=O) - (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alquil,
 hidróxi (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 10 C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (C=O) -S- (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi- (C=O) - (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alquil,
 (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-
 C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-
 15 (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil,
 (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-
 C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil,
 20 (C₁-C₆) alquil-O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil-
 O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -O- (C₁-
 C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -O- (C₁-C₆) alquil, (C₁-
 C₆) alquil- (O=S=O) -N(R₁₀) - (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 25 C₆) alquil, halo (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, CN, NO₂, (R₁₀)₂N-,
 (R₁₀)₂N- (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) -, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-
 C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil,
 carbóxi, R₁₁- (O=S=O) - ou R₁₁- (O=S=O) -O-;

30 ou R₉ e R₉ unidos aos átomos de anel de carbono

adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel fenila condensado, um anel carbocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado ou um anel heterocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O e S, em que o referido anel fenila, carbocíclico ou heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)- ou (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R₆ é fenila substituída com 1 ou 2 substituintes R₉;

R₉ é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, halogênio, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alcóxi, fenil(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-O, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi, CN, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-(C=O)-, R₁₁-(O=S=O)- ou R₁₁-(O=S=O)-O;

ou R₉ e R₉ unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel heterocíclico insaturado de 5 membros condensado contendo 2 heteroatoms selecionados de O, em que o anel heterocíclico dito é não substituído; por exemplo, R₆ é fenila substituída com 1 substituinte R₉ e R₉ é hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, halogênio, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi ou (R₁₀)₂N-.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, X é C(R₇)(R₈).

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de

fórmula I, R_7 é H, hidróxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-; por exemplo, H.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, R_7 é (C_1-C_6)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil ou (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-; por exemplo, (C_1-C_6)alquil.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_4 e R_7 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos
10 quais são unidos.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, R_8 é (C_2-C_6)alquenil, halogênio, halo(C_1-C_6)alquil, hidróxi(C_2-C_6)alquenil, hidróxi(C_1-C_6)alcóxi, halo(C_1-C_6)alcóxi, fenil(C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_2-C_6)alquenilóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alquil-S-, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alquil-(C=O)-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil-S-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-(O=S=O)-(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil-(O=S=O)-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil-(O=S=O)-(C₁-C₆)alquil, (C_1-C_6)alquil-(O=S=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, hidróxi(C_1-C_6)alquil-(O=S=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alcóxi(C_1-C_6)alquil-(O=S=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C_1-C_6)alquil, (C_1-C_6)alquil-O-(O=S=O)-(C₁-C₆)alquil,
25
30

hidróxi (C₁-C₆) alquil-O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-
 (O=S=O) -O- (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -O- (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -N(R₁₀) - (C₁-C₆) alquil,
 hidróxi (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 5 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, halo (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, CN,
 NO₂, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N- (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-
 C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil,
 R₁₁- (O=S=O) - ou R₁₁- (O=S=O) -O-; por exemplo, (C₂-C₆) alquenil,
 10 halogênio, hidróxi (C₂-C₆) alquenil, hidróxi (C₁-C₆) alcóxi,
 halo (C₁-C₆) alcóxi, (C₂-C₆) alquenilóxi (C₁-C₆) alquil, hidróxi-
 (C=O) - (C₁-C₆) alcóxi, hidróxi- (C=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil,
 (C₁-C₆) alcóxi- (C=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-
 C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-
 15 C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi- (C=O) - (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alquil,
 (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-
 C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alquil-S- (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil-
 (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -
 20 (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil,
 hidróxi (C₁-C₆) alquil-O- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil-
 25 (O=S=O) -O- (C₁-C₆) alquil, hidróxi (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -O- (C₁-
 C₆) alquil, (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) -N(R₁₀) - (C₁-C₆) alquil,
 hidróxi (C₁-C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (C₁-C₆) alcóxi (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, CN, NO₂, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-
 C₆) alcóxi (C₁-C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil-S- (C₁-
 30 C₆) alquil, (R₁₀)₂N- (C=O) - (C₁-C₆) alquil- (O=S=O) - (C₁-C₆) alquil

ou $R_{11}-(O=S=O)-O-$.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_8 é hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenil, halogênio, hidróxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenilóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-O-(C_1-C_6)$ alquil, hidróxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-S-(C_1-C_6)$ alquil, (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)-O-(C_1-C_6)$ alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, CN, $(R_{10})_2N-(C_1-C_6)$ alquil, $(R_{10})_2N-(C=O)-$ ou carbóxi; por exemplo, hidróxi, (C_2-C_6) alquenil, halogênio, hidróxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenilóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-O-(C_1-C_6)$ alquil, hidróxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-S-(C_1-C_6)$ alquil, (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)-O-(C_1-C_6)$ alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, CN, $(R_{10})_2N-(C_1-C_6)$ alquil, $(R_{10})_2N-(C=O)-$ ou carbóxi; tal como hidróxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil ou hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_4 e R_8 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais

são unidos, um anel fenila condensado, em que o referido anel fenila é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)- ou (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-, por exemplo, R₄ e R₈ unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel fenila condensado, em que o referido anel fenila é substituído com 1 substituinte sendo hidróxi(C₁-C₆)alquil ou (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R₄ e R₈ unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel carbocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros condensado ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros condensado contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O, e S, em que o referido anel carbocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)- ou oxo.

Em ainda outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R₄ e R₈ unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel carbocíclico saturado de 6 membros condensado, em que o referido anel carbocíclico é não substituído.

Em ainda outro subgrupo possível dos compostos de

fórmula I, R_4 e R_8 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros condensado contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O, e S, em que o referido anel heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi, hidróxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil-(C=O)-, (C_1-C_6) alcóxi-(C=O)- ou oxo.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I, R_7 e R_8 formam, junto com o átomo de anel de carbono ao qual são unidos, um anel carbocíclico saturado de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O, e S, em que o referido anel carbocíclico ou heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C_1-C_6) alquil ou oxo, por exemplo, R_7 e R_8 formam, junto com ao átomo de anel de carbono ao qual são unidos, um anel heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O, e S, em que o referido anel heterocíclico é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi, (C_1-C_6) alquil ou oxo.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, X é $C(R_5)(R_6)$ ou $C(R_7)(R_8)$;

Z é $-[C(R_4)_2]_n$ ou uma ligação simples;

R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi, halogênio, fenil (C_1-C_6) alcóxi ou NO_2 ;

R_2 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_3 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_4 é, independentemente em cada ocorrência H, hidróxi ou (C_1-C_6) alquil;

ou R_4 e R_4 ambos unidos ao mesmo átomo de anel de carbono formam, junto com o átomo de anel de carbono ao qual são unidos, um grupo $-(C=O)-$;

R_5 é H;

ou R_4 e R_5 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos quais são unidos;

R_6 é fenil não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes R_9 ;

R_7 é H, (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil ou (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-$;

ou R_4 e R_7 unidos aos átomos de anel de carbono adjacente formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos quais são unidos;

R_8 é hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenil, (C_1-C_6) alcóxi, halogênio, hidróxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenilóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-O-(C_1-C_6)$ alquil, hidróxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi- $(C=O)-(C_1-C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alquil-S- (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alquil- $(C=O)-S-(C_1-C_6)$ alquil, (C_1-C_6) alquil- $(O=S=O)-O-(C_1-C_6)$ alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, halo (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil, CN, $(R_{10})_2N-(C_1-C_6)$ alquil, $(R_{10})_2N-(C=O)-$, carbóxi,

ou $(C_1-C_6)alcóxi-(C_1-C_6)alcóxi$;

ou R_4 e R_8 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel fenila condensado, em que o referido anel fenila é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes cada um independentemente sendo hidróxi $(C_1-C_6)alquil$ ou $(C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-$;

ou R_4 e R_8 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel carbocíclico saturado de 6 membros condensado, em que o referido anel carbocíclico é não substituído;

R_9 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, $(C_1-C_6)alquil$, $(C_1-C_6)alcóxi$, halogênio, hidróxi $(C_1-C_6)alquil$, halo $(C_1-C_6)alquil$, hidróxi $(C_1-C_6)alcóxi$, halo $(C_1-C_6)alcóxi$, fenil $(C_1-C_6)alcóxi$, $(C_1-C_6)alcóxi-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alquil-(C=O)-O$, hidróxi $-(C=O)-(C_1-C_6)alcóxi$, CN, $(R_{10})_2N-$, $(R_{10})_2N-(C=O)-$, $R_{11}-(O=S=O)-$ ou $R_{11}-(O=S=O)-O$;

ou R_9 e R_9 unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono aos quais são unidos, um anel heterocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O, em que o referido anel fenila, carbocíclico ou heterocíclico é não substituído;

R_{10} é, independentemente em cada ocorrência H ou $(C_1-C_6)alquil$,

R_{11} é, independentemente em cada ocorrência, $(C_1-C_6)alquil$ ou halo $(C_1-C_6)alquil$;

m é 0, 1 ou 2; e

n é 1 ou 2.

Em outro subgrupo possível dos compostos de fórmula I,
 X é $C(R_5)(R_6)$ ou $C(R_7)(R_8)$;

Z é $-[C(R_4)_2]_n$;

R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi,
 5 (C_1-C_6) alquil, ou halogênio;

R_2 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_3 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_4 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_5 é H;

10 R_6 é fenil não substituído ou substituído com 1 ou 2
 substituintes R_9 ;

R_7 é (C_1-C_6) alquil;

R_8 é hidróxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi, $(C_1-$
 $C_6)$ alcóxi (C_1-C_6) alquil ou hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil,

15 R_9 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi,
 (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi, halogênio, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi
 ou $(R_{10})_2N^-$;

R_{10} é, independentemente em cada ocorrência H ou $(C_1-$
 $C_6)$ alquil,

20 m é 0 ou 1;

n é 1.

Em ainda outro subgrupo possível dos compostos de
 fórmula I, X é $C(R_5)(R_6)$ ou $C(R_7)(R_8)$;

Z é uma ligação simples;

25 R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi,
 (C_1-C_6) alquil, ou halogênio;

R_2 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_3 é, independentemente em cada ocorrência H;

R_4 é, independentemente em cada ocorrência H;

30 R_5 é H;

R_6 é fenil não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes R_9 ;

R_7 é H ou (C_1-C_6) alquil;

R_8 é hidróxi (C_1-C_6) alquil, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil ou hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil,

R_9 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi, halogênio, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi ou $(R_{10})_2N-$;

R_{10} é, independentemente em cada ocorrência H ou (C_1-C_6) alquil,

m é 0 ou 1;

n é 1.

Em um subgrupo possível adicional dos compostos de fórmula I, o composto é 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fenilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-metóxifenil)piperidina, 3-(4-clorofenil)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-metóxifenil)piperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-p-tolilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-metóxifenil)piperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-o-tolilpiperidina, 4-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-fluorofenil)piperidina, 3-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-
 (2-fluorofenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-
 fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 5 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 fluorofenil)piperidina-HCl, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 10 fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-
 fluorofenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-
 fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 15 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-trifluorometil-
 fenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-trifluorometil-
 fenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-
 20 trifluorometilfenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-
 trifluorometilfenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 metóxifenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 25 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 metóxifenil)piperidina-HCl, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 metóxifenil)piperidina, (R*)-3-{1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo
 [1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol, (R*)-3-{1-
 30 [(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-

il}fenol-HCl, (3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-
 il}fenil)metanol, éster de ácido acético 3-{(5)-1-[(R*)-1-
 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-
 5 il}fenil-HCl, 2-(3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-
 il}fenóxi)etanol, 3-(3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-
 il}fenóxi)propan-1-ol, éster de ácido 3-{(R*)-1-[(S)-1-
 10 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-
 il}fenil trifluorometanosulfônico, ácido (3-{(R*)-1-[(S)-1-
 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-
 il}fenóxi)acético, 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}-
 15 benzonitrila, 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidina, 3-[(R*)-1-
 ((5)-6-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
 piperidin-3-il]-fenol, (S)-2-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-
 piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol, 3-
 20 [(R*)-1-((S)-7-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol, (S)-3-[(R*)-3-(3-hidróxi-
 fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-
 ol, 3-[(R*)-1-((5)-8-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-
 2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, (S)-3-[(R*)-3-(3-hidróxi-
 25 fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-
 ol, (R*)-3-[1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)piperidin-3-il]fenol, 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-metil-1,2,3,6-
 tetrahidropiridina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 30 ilmetil)-3,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,5,6-
 tetrahidropiridin-3-il]metanol, 2-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
 octahidroisoquinolina, 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 5 ilmetil)decahidroisoquinolina, etil éster de ácido 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico,
 [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-
 il]metanol, etil éster de ácido 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-
 10 carboxílico, etil éster de ácido 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-
 carboxílico, [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
 metilpiperidin-3-il]metanol, 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-
 15 metilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
 3-etóximetil-3-metilpiperidina, 3-clorometil-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina, 2-[1-
 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-
 il]propan-2-ol, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
 20 3-(1-metóxi-1-metiletil)-3-metilpiperidina, 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-hidróximetil-3-
 metilpiperidin-4-ol, éster de ácido 1-
 (2,3dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3- metilpiperidin-3-
 ilmetil acético, éster de ácido 1-(2,3-
 25 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-
 ilmetil metanosulfônico, [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol, 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-
 metóximetilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 30 ilmetil)-3-metóximetóximetil-3-metilpiperidina, 1-[1-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-
 il]etanona, 1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
 etilpiperidin-3-il]etanol, 3-alilóximetil-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina, 2-[1-
 5 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-
 il-metóxi]etanol, 3-alilóximetil-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidina, etil
 éster de ácido 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-piperidina-3-carboxílico, [3-alil-1-(2,3-
 10 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metanol,
 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
 metóximetilpiperidina, 3-alil-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etóximetilpiperidina,
 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-3-(2,2,2-
 15 trifluoroetóximetil)-piperidina, 2-[1-(2,3-dihidrobenzo
 [1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi]etanol,
 etil éster de ácido [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)piperidin-3-il] acético, 2-[1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]etanol, 1-
 20 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-
 metóxi)etilpiperidina, amida de ácido 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico,
 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-
 carbonitrila, C-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 25 ilmetil)piperidin-3-il]metilamina, 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-ol, metil
 éster de ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-8-carboxílico, [2-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-
 30 tetrahidroisoquinolin-8-il]metanol, etil éster de ácido

(S)-1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-
 metilpiperidina-3-carboxílico, (S)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-
 carboxilato de lítio, {(S)-1-[(S)-1-(2,3-
 5 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-
 il}metanol, 2-{(5)-1-[(5)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol, 2-{(S)-1-
 [(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-
 metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol D-tartrato, (S)-1-[(S)-1-
 10 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-
 metóxi)etóxi)metil)-3-metilpiperidina, (S)-1-[(5)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-(2,2,2-
 trifluoroetóxi)metil)piperidina, éster de ácido (S)-1-[(S)-
 1- (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-
 15 piperidin-3-ilmetil metanosulfônico, éster de ácido 5-{(S)-
 1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-
 metilpiperidin-3-ilmetil} tioacético, 2-{(S)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-
 ilmetil-sulfanil}etanol, terc-butyl éster de ácido {(S)-1-
 20 [(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-
 metilpiperidin-3-ilmetóxi} acético, {(S)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il-
 metóxi}acetato de sódio, 2-[(S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il-
 25 metóxi]etanol, etil éster de ácido 1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-
 carboxílico, [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
 fluoro-piperidin-3-il]metanol, etil éster de ácido (S)-1-
 [(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-
 30 piperidina-3-carboxílico, [(S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidin-3-il]-metanol,
 (S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-piperidina, (S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-piperidina-HCl, (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-il)metil]-3-metóximetil-3-metil-piperidina, 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}-fenilamina, (R*)-3-{1-[(5)-1-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol oxalato, (S)-2-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ol, 1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metóxi-fenil)-pirrolidina, (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluoro-etóximetil)-3-metil-piperidina-HCl, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorometóxi-fenil)-piperidina, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico, [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pyrrolidin-3-il]-metanol, 2-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilmetóxi]-etanol, metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico, [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metanol, 2-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-ilmetóxi]-etanol, 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-pirrolidina ou 3-[(R)-1-((S)-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol.

30 É evidente a uma pessoa hábil na técnica que, nos

compostos de fórmula I, quando os substituintes R_9 e R_9 ,
unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam,
juntos com os átomos aos quais são unidos, um anel
carbocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado ou um
5 anel heterocíclico insaturado de 5 ou 6 membros condensado,
o referido anel carbocíclico ou anel heterocíclico pode ter
ligações insaturadas adicionais além da ligação insaturada
entre os átomos de anel de carbono, ao qual os referidos
substituintes estão unidos.

10 Os termos empregados aqui têm os significados
indicados abaixo. O termo "pelo menos um" empregado nos
significados abaixo se refere a um ou vários, tais como um.
Por exemplo, o termo "pelo menos um halogênio" se refere a
um ou vários halogênios, tais como um halogênio.

15 O termo "hidróxi", como empregado aqui como tal ou
como parte de outro grupo, se refere a um grupo -OH.

O termo " (C_1-C_6) alquil", como empregado aqui como tal
ou como parte de outro grupo, refere-se a um grupo de
hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo
20 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Os exemplos
representativos de (C_1-C_6) alquil incluem, mas não são
limitados a, metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil,
iso-butil, sec-butil, terc-butil, n-pentil, iso-pentil, e
n-hexil.

25 O termo " (C_1-C_6) alcóxi", como empregado aqui como tal
ou como parte de outro grupo, refere-se a um grupo $(C_1-$
 $C_6)$ alquil, como definido aqui, adicionado à porção
molecular de origem através de um átomo de oxigênio.
Exemplos representativos de (C_1-C_6) alcóxi incluem, mas não
30 são limitados a, metóxi, etóxi, n-propóxi, n-butoxi, iso-

butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 3-metilbutóxi, e n-hexóxi.

O termo "halo" ou "halogênio", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se ao flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "halo(C₁-C₆)alquil", como empregado aqui, refere-se a pelo menos um halogênio, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alquil, como definido aqui. Quando há vários halogênios, os halogênios podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos representativos de halo(C₁-C₆)alquil incluem, mas não são limitados a, fluorometil, clorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-cloroetil, 3-bromopropil, e 2-cloropropil.

O termo "fenil(C₁-C₆)alcóxi", como empregado aqui, refere-se a pelo menos um grupo fenila adicionado à porção molecular de origem com um grupo (C₁-C₆)alcóxi, como definido aqui. Os exemplos representativos de fenil(C₁-C₆)alcóxi incluem, mas não são limitados a, fenilmetóxi, 2-feniletóxi, e 3-fenilpropóxi.

O termo "amino", como empregado aqui como parte de outro grupo, refere-se a um grupo -NH₂.

O termo "mono(C₁-C₆)alquilamino", como empregado aqui, refere-se a um grupo (C₁-C₆)alquil, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo amino, como definido aqui. Os exemplos representativos de mono(C₁-C₆)alquilamino incluem, mas não são limitados a, N-metilamino, N-etilamino, e N-butilamino.

O termo "di(C₁-C₆)alquilamino", como empregado aqui, refere-se a dois grupos (C₁-C₆)alquil, como definido aqui,

adicionados à porção molecular de origem através de um grupo amino, como definido aqui. Os grupos (C₁-C₆)alquil podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos representativos de di(C₁-C₆)alquilamino incluem, mas não são limitados a, N,N-dimetilamino e N,N-dietilamino.

O termo "carbóxi", como empregado aqui, refere-se a um grupo -COOH.

O termo "(C₂-C₆)alquenil", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se a um grupo de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Exemplos representativos de (C₂-C₆)alquenil incluem, mas não são limitados a, etenil e prop-2-enil.

O termo "hidróxi(C₁-C₆)alquil", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se a pelo menos um grupo hidróxi, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alquil, como definido aqui. Os exemplos representativos de hidróxi(C₁-C₆)alquil incluem, mas não são limitados a, hidróximetil, 1-hidróxietil, 2-hidróxietil, 2,2-dihidróxietil, 1-hidróxipropil, 3-hidróxipropil, 1-hidróxi-1-metiletil, e 1-hidróxi-1-metilpropil.

O termo "hidróxi(C₂-C₆)alquenil", como empregado aqui, refere-se a pelo menos um grupo hidróxi, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₂-C₆)alquenil, como definido aqui. Os exemplos representativos de hidróxi(C₂-C₆)alquenil incluem, mas não são limitados a, 1-hidróxietenil, 2-hidróxietenil, e 1-hidróxi-prop-2-enil.

O termo "(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se a pelo menos um grupo (C₁-C₆)alcóxi, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alquil, como definido aqui. Quando houver vários grupos (C₁-C₆)alcóxi, os grupos (C₁-C₆)alcóxi podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos representativos (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil incluem, mas não são limitados a, metóximetil, etóximetil, propóximetil, 2-metóxietil, 2-etóxietil, 2,2-dimetóxietil, 1-metil-2-propóxietil, 1-metóxi-1-metiletil, e 4-metóxiutil.

O termo "(C₂-C₆)alquenilóxi", como empregado aqui como parte de outro grupo, refere-se a um grupo (C₂-C₆)alquenil, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um átomo de oxigênio. Os exemplos representativos de (C₂-C₆)alquenilóxi incluem, mas não são limitados a, etenilóxi, prop-2-enilóxi, bute-2-enilóxi, e hex-3-enilóxi.

O termo "(C₂-C₆)alquenilóxi(C₁-C₆)alquil, como empregado aqui, refere-se a pelo menos um grupo (C₂-C₆)alquenilóxi, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alquil, como definido aqui. Quando houver diversos grupos (C₂-C₆)alquenilóxi, os grupos (C₂-C₆)alquenilóxi podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos representativos de (C₂-C₆)alquenilóxi(C₁-C₆)alquil incluem, mas não são limitados a, prop-2-enilóximetil e etenilóxietil.

O termo "hidróxi(C₁-C₆)alcóxi", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se a pelo menos um grupo hidróxi, como definido aqui, adicionado à

porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alcóxi, como definido aqui. Os exemplos representativos hidróxi(C₁-C₆)alcóxi incluem, mas não são limitados a, hidróximetóxi, dihidróximetóxi, 2-hidróxietóxi, 2-hidróxipropóxi, 3-hidróxipropóxi, 2-hidróxibutóxi, e 2-hidróxi-1-metiletóxi.

O termo "(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se a pelo menos um grupo (C₁-C₆)alcóxi, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alcóxi, como definido aqui. Os grupos (C₁-C₆)alcóxi podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos representativos (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóximetóxi, propóximetóxi, 2-metóxietóxi, 2-etóxietóxi, 2-butóxietóxi, 2,2-dimetóxietóxi, 1-metil-2-propóxietóxi, 2-metóxibutóxi, 4-metóxi-1-propóxi.

O termo "halo(C₁-C₆)alcóxi", como empregado aqui como tal ou como parte de outro grupo, refere-se a pelo menos um halogênio, como definido aqui, adicionado à porção molecular de origem através de um grupo (C₁-C₆)alcóxi, como definido aqui. Quando há vários halogênios, os halogênios podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos representativos de halo(C₁-C₆)alcóxi incluem, mas não são limitados a, fluorometóxi, clorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2-bromoetóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, 3-bromopropóxi, 2-cloropropóxi, e 4-clorobutóxi.

O termo "oxo", como empregado aqui, refere-se a um grupo =O.

A expressão "compostos da invenção" como empregado aqui refere-se aos compostos de fórmula I.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo sais de metal e sais de adição ácida, com ácidos orgânicos e inorgânicos, são conhecidos no campo farmacêutico. Os exemplos representativos de sais de metal farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio e zinco. Os exemplos representativos de sais farmacêuticamente aceitáveis de adição ácida incluem, mas não são limitados a, cloretos, brometos, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, sulfonatos de metano, formatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, acetatos e oxalatos.

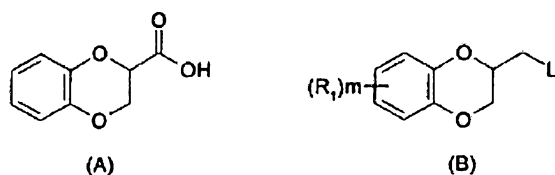
Os ésteres farmacêuticamente aceitáveis, quando aplicáveis, podem ser preparados por métodos conhecidos usando ácidos farmacêuticamente aceitáveis que são convencionais no campo farmacêutico e que retêm as propriedades farmacológicas da forma livre. Os exemplos não limitantes destes ésteres incluem ésteres de álcoois alifáticos ou aromáticos. Os exemplos representativos de ésteres farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, ésteres metílicos, etílicos, n-propílicos, iso-propílicos, n-butílicos, iso-butílicos, sec-butílicos, terc-butílicos, e benzílicos.

A invenção inclui dentro de seu escopo todos os isômeros geométricos possíveis, por exemplo, isômeros Z e E (isômeros *cis* e *trans*), dos compostos bem como todos os isômeros óticos possíveis, por exemplo, diastereoisômeros e enantiômeros, dos compostos. Além disso, a invenção inclui em seu escopo ambos os isômeros individuais e quaisquer misturas dos mesmos, por exemplo, misturas racêmicas. Os

isômeros individuais podem ser obtidos usando as formas isoméricas correspondentes do material de partida ou podem ser separadas após a preparação do composto final de acordo com métodos de separação convencionais. Para a separação de isômeros óticos, por exemplo, enantiômeros, da mistura do mesmo, os métodos de resolução convencionais, por exemplo, cristalização fracionária, podem ser usados.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados por uma variedade de rotas analogamente sintéticas ou de acordo com métodos conhecidos na literatura usando materiais de partida apropriados. Os materiais de partida descritos abaixo nas fórmulas A, B, C, e D estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados através de rotas sintéticas conhecidas na literatura.

Os materiais de partida apropriados contendo a porção benzodioxano são compostos de fórmulas A e B:



em que R_1 e m são como definidos acima e L é um grupo de saída, por exemplo halogênio, mesilato ou tosilato.

O ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (fórmula A) está comercialmente disponível e facilmente resolúvel a seus enantiômeros como descrito em *Tetrahedron: Asymmetry*, 16 (2005) 1639. Os compostos de fórmula B podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos.

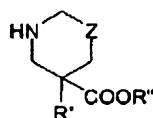
Os materiais de partida apropriados contendo a porção azaciclo são piperidinas ou homopiperidinas apropriadamente substituídas e também, em alguns casos, piridinas. Tais compostos são compostos de fórmulas C, D, e E:



(C)



(D)

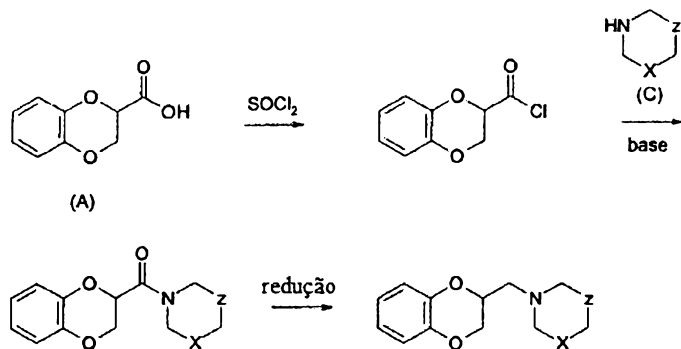


(E)

em que X e Z são como definidos acima, R representa R_6 ou R_8 como definido acima, e R' e R'' representam grupos alquila. Embora não mostrado em suas fórmulas, os anéis heterocíclicos nos compostos de fórmulas C, D, e E podem conter substituintes apropriados adicionais. Os compostos de fórmula E tendo dois substituintes unidos ao mesmo átomo de carbono podem ser preparados, por exemplo, através de α -alquilação de carboxilatos de piperidina apropriados como descritos em *Org. Lett.*, 7 (2005) 55 ou através de construção do anel de piperidina de um precursor de cadeia aberta apropriado, por exemplo, redução de 2-cianoacetatos apropriadamente alquilados. O grupo éster nos compostos de fórmula E é adicionalmente transformável a uma grande variedade de outros grupos funcionais.

Em geral, os compostos de fórmula I podem ser preparados analogamente ou de acordo com o esquema 1, em que X e Z são como definidos acima:

Esquema 1

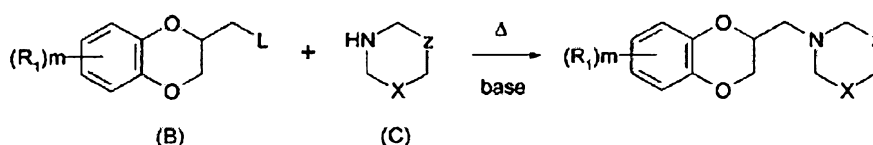


Outra rota para preparar intermediários de amida do esquema 1, em que Z é uma ligação simples, procede através da reação de uma amina apropriada e um análogo de iteconato

apropriado como descrito em *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 1519-1524.

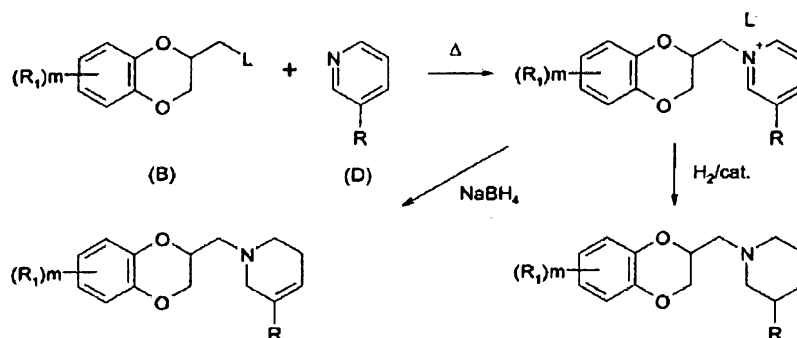
Uma rota adicional para preparar os compostos de fórmula I é mostrada no esquema 2, em que X, Z, R₁, e m são como definidos acima:

Esquema 2



Os compostos de fórmula I, em que R₅ ou R₇ é H, podem ser preparados através de N-alquilação de piridinas apropriadamente substituídas seguida pela redução como ilustrada no esquema 3, em que R₁, m, L, e R são como definidos acima:

Esquema 3



A resolução dos compostos de fórmula I que são racêmicos pode ser realizada, se desejado, por exemplo, ao converter o composto racêmico em sua mistura de sal diastereoisomérico pela reação com um ácido oticamente ativo e separação subsequente dos diastereoisômeros por cristalização. Os exemplos representativos de ácidos oticamente ativos referidos incluem, mas não são limitados a, ácido D-tartárico e ácido dibenzoil-D-tartárico.

Uma pessoa hábil na técnica realiza que qualquer

material de partida ou intermediário nas reações descritas acima pode ser protegido, se necessário, em uma maneira conhecida na técnica. Qualquer funcionalidade protegida pode subsequentemente ser desprotegida em uma maneira conhecida na técnica.

As rotas sintéticas descritas acima significam ilustrar a preparação dos compostos de fórmula I e a preparação não é limitada de nenhuma maneira às mesmas, isto é, há também outros métodos sintéticos possíveis que estão dentro do conhecimento geral de uma pessoa hábil na técnica.

Os compostos de fórmula I podem ser convertidos, se desejado, em sua forma de sal ou éster farmacologicamente aceitável usando os métodos conhecidos na técnica.

A presente invenção será explicada mais detalhadamente pelos seguintes exemplos. Os exemplos significam ilustrar finalidades somente e não limitar o escopo da invenção definida nas reivindicações.

Abreviações: DCM = diclorometano, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF = N,N-dimetilformamida, EtOAc = acetato de etila, IPA = isopropanol, CL-EM = cromatografia líquida - espectrometria de massa, TA = temperatura ambiente, THF = tetrahydrofurano, CCF = cromatografia de camada fina.

A cromatografia de coluna foi executada em gel de sílica 60 obtido de Merck, ou usando um instrumento de CombiFlash junto com colunas de Redisep, ambos fornecidos por Teledyne ISCO. O aquecimento por microonda foi realizado usando um reator de microonda Optimiser Emrys de Personal Chemistry ou um reator de microonda Initiator 2.0

de Biotage. As estruturas dos produtos foram confirmadas por ^1H NMR. Os espectros foram medidos com um instrumento Bruker Avance 400. As análises de CL-EM foram realizadas usando Waters 2690 Alliance HPLC e espectrômetro de massa quadripolo simples Waters Micromass ZQ4000 usando ESI.

Preparação de materiais de partida

3-(Piperidin-3-il)fenol·HBr pode ser preparado de 3-(3-metóxfenil)piperidina como descrito em *J. Med. Chem.*, 24 (1981) 1475.

10 2-(Piperidin-3-il)fenol·HBr foi preparado aquecendo 3-(2-metóxfenil)piperidina·HCl (46 mg, 0,20 mmol) com 48% de HBr em um reator de microonda em 120°C por uma hora. Após a evaporação, 61 mg do composto título foi obtido.

15 4-(Piperidin-3-il)fenol·HBr foi preparado aquecendo 3-(4-metóxfenil)piperidina·HCl (46 mg, 0,20 mmol) com 48% de HBr em um reator de microonda em 120°C por uma hora. Após a evaporação, 53 mg do composto de título foram obtidos.

20 (R*)-3-(3-Metóxfenil)piperidina foi preparada pela resolução cristalográfica com ácido D-(-)tartárico como descrito para um substrato análogo em *Tetrahedron Lett.*, 35 (1994) 9063.

25 (R*)-3-(Piperidin-3-il)fenol·HBr ou ·HCl foi preparado de (R*)-3-(3-metóxfenil)piperidina pelo método descrito acima para o racemato. O HCl concentrado pode ser usado em vez de 48% de HBr.

O ácido (R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carboxílico foi obtido do racemato comercialmente disponível como descrito em *Tetrahedron: Asymmetry*, 16 (2005) 1639.

30 Cloreto de (R)-2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil pode ser preparado pelo aquecimento do ácido (R)-2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico em 70°C na presença de excesso de cloreto de tionila por 1-8 h. A quantidade catalítica de DMF pode ser adicionada. A evaporação à secura dá o composto título em rendimento elevado.

O éster de ácido (R)-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil metanosulfônico foi preparado em quatro etapas de 5'-fluoro-2'-hidróxiacetofenona de acordo com os métodos análogos descritos na literatura (*J. Med. Chem.*, 30 (1987) 814 e US 5.935.973).

10 **Preparação de intermediários**

Intermediário A1: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona

Intermediário A2: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona

15 Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil (46 mg, 0,23 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado a uma solução fria de 3-(2-fluorofenil)piperidina HCl (50 mg, 0,23 mmol) e DCM (1 ml). Trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada por 50 min. Água (1
20 ml) foi adicionada e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 1 ml). Os orgânicos combinados foram absorvidos em sílica. A mistura foi purificada por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. O primeiro diastereoisômero eluído foi coletado para render 24 mg de A1 (mistura
25 rotamérica).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,63-1,73 (m, 1H), 1,79-1,96 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 0,5H), 2,80 (t, 0,5H), 2,98-3,16 (m, 1,5H), 3,20 (t, 0,5H), 4,14-4,26 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 1H),
30 4,84-4,93 (m, 1H) 6,78-7,06 (m, 7H), 7,26-7,33 (m, 1H).

O segundo diastereoisômero eluído foi coletado para render 25 mg de A2 (mistura rotamérica).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,60-1,76 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 0,7H), 2,80 (t, 0,3H), 2,98-3,35 (m, 2H), 4,14-4,25 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,45-4,57 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 0,7H), 4,86-4,93 (m, 0,3H), 6,81-7,30 (m, 8H).

Intermediário A3: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona

10 **Intermediário A4:** (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil (46 mg, 0,23 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado a uma solução fria de (3-fluorofenil)piperidina HCl (50 mg, 0,23 mmol) e DCM (1 ml). Trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 50 min. Após o processamento aquoso como descrito para o intermediário A1, a mistura crua purificada pela cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. O primeiro diastereoisômero eluído foi coletado para dar 29 mg de A3.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,61-2,00 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,58-2,82 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 0,7H), 3,18-3,28 (t, 0,3H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,27-4,39 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,65-4,76 (m, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H) 6,80-7,06 (m, 7H), 7,26-7,33 (m, 1H).

O segundo diastereoisômero eluído foi coletado para render 19 mg de A4.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,59-1,81 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,61-3,30 (m, 3H), 4,14-4,25 (m, 1H), 4,30-4,41 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 4,65-4,72 (m, 1H),

4,77-4,83 (m, 0,7H), 4,86-4,90 (m, 0,3H), 6,80-7,09 (m, 7H),
7,26-7,34 (m, 1H).

Intermediário A5: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona

5 **Intermediário A6:** (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil (46 mg, 0,23 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado a uma solução fria de 3-(4-fluorofenil)piperidina·HCl (50 mg, 0,23 mmol) e DCM (1 ml). Trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 50 min. Após o processamento aquoso como descrito para o intermediário A1, a mistura crua purificada por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. Além disso, o primeiro
15 diastereoisômero eluído foi coletado para dar 37 mg de A5.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,60-2,00 (m, 3H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,56-2,81 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 0,6H), 3,20 (t, 0,4H), 4,13-4,24 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 4,84-4,89 (m, 1H) 6,70-, 6,95 (m, 4H),
20 6,98-7,05 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H).

O segundo diastereoisômero eluído foi coletado para render 20 mg de A6.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,60-1,76 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,62- 2,71 (m, 0,7H), 2,80 (t, 0,3H),
25 2,98-3,35 (m, 2H), 4,14-4,25 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,45-4,57 (m, 1H), 4,65-4,74 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 0,7H), 4,86-4,93 (m, 0,3H), 6,81-7,30 (m, 8H).

Intermediário A7: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-hidróxifenil)piperidin-1-il]metanona

30 **Intermediário A8:** (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-

11-[(5*)-3-(3- hidróxifenil)piperidin-1-il]metanona

Uma mistura de ácido (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (5,06 g, 28,1 mmol), tolueno (25 ml) e cloreto de tionila (6,68 ml, 56,2 mmol) foi aquecida em refluxo. Após 1,5 horas a mistura de reação foi resfriada e evaporada à securo. O tolueno foi adicionado ao resíduo de evaporação e evaporado à securo. O resíduo de evaporação em THF (10 ml) foi adicionado lentamente a uma mistura de hidrocloreto de (R*)-3-(piperidin-3-il)fenol (5,0 g, 23,4 mmol), carbonato de potássio (4,85 g, 35,1 mmol), água (16,5 ml) e THF (33,5 ml). Após a adição a mistura de reação foi agitada em TA por 10 minutos, as camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl. A fase orgânica foi evaporada à securo e o resíduo de evaporação foi cristalizado do acetato de etila para render 6,79 g de A7.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,60-1,97 (m, 3H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 2H), 3,05-3,27 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 4,66-4,68 (m, 1H), 4,86-4,89 (m, 1H), 5,25 & 5,40 (2x s, 1H), 6,71-6,94 (m, 7H), 7,16-7,20 (m, 1H).

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil (475 mg, 2,4 mmol) em DCM (4 ml) foi adicionado a uma mistura de 3-(piperidin-3-il)fenol HBr (259 mg, 1,06 mmol), trietilamina (307 mg, 3,01 mmol) e DCM (4 ml). A mistura foi agitada por 2 h, depois da qual HCl 1M (5 ml) foi adicionado. As fases foram separadas e a fase orgânica foi absorvida na sílica. A mistura foi purificada por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. As frações contendo o segundo diastereoisômero eluído foram

coletadas. O produto isolado (199 mg) foi o composto que foi acilado na amina e no fenol. A ligação de éster foi hidrolisada tratando o composto com dois equivalentes de KOH em MeOH (5 ml) por uma hora. A mistura foi evaporada à securo, o produto bruto foi pego em EtOAc (10 ml), lavado com 1 M de K_2CO_3 , seco e evaporado à securo para render 77 mg de A8.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,59-1,95 (m, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,61-3,30 (m, 3H), 4,13-4,23 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 4,65-4,71 (m, 1H), 4,80-4,92 (m, 2H), 6,65-6,98 (m, 7H), 7,15-7,28 (m, 1H).

Intermediário A9: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]-metanona

Intermediário A10: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-trifluorometilfenil)-piperidin-1-il]metanona

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil (44 mg, 0,22 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado a uma mistura de 3-(3-trifluorometilfenil)piperidina HCl (50 mg, 0,19 mmol) e DCM (1 ml). Trietilamina (54 mg, 0,53 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 h. HCl 1M (2 ml) foi adicionado, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi absorvida na sílica e a mistura crua foi purificada por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. As frações contendo o primeiro diastereoisômero eluído foram coletadas para dar 30 mg de A9.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,72-2,00 (m, 3H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,60-2,87 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 0,7H), 3,26 (t, 0,3H), 4,16-4,26 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 4,67-4,80 (m, 1H), 4,84-4,91 (m, 1H) 6,79-, 6,95 (m, 4H), 7,40-7,56 (m, 4H).

O segundo diastereoisômero eluído foi coletado para render 19 mg de A10.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,59-1,99 (m, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,61-3,34 (m, 3H), 4,14-4,25 (m, 1H), 4,30-4,41 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 4,65-4,72 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 0,7H), 4,86-4,90 (m, 0,3H), 6,80-7,09 (m, 7H), 7,26-7,34 (m, 1H).

Intermediário A11: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxin-2-il-[(R*)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]-metanona

Intermediário A12: (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(4-trifluorometilfenil)-il-piperidin-1-il]metanona

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil (44 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em DCM (4 ml). 3-(4-trifluorometilfenil)piperidina HCl (51 mg, 0,19 mmol) e trietilamina foi adicionada. A mistura foi agitada por 1 h, HCl 1M (2 ml) foi adicionado, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi absorvida na sílica e a mistura purificada por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. As frações contendo o primeiro diastereoisômero eluído foram coletadas para render 21 mg de A11.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,64-2,01 (m, 3H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 0,6H), 3,26 (t, 0,4H), 4,16-4,27 (m, 1H), 4,26-4,40 (m, 1H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,67-4,77 (m, 1H), 4,84-4,91 (m, 1H), 6,77-6,99 (m, 4H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H).

O segundo diastereoisômero eluído foi coletado para render 21 mg de A12.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,59-1,97 (m, 3H), 2,06-2,19 (m, 1H), 2,59-3,36 (m, 3H), 4,16-4,26 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H),

4,46-4,55 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 0,7H),
4,86-4,93 (m, 0,3H), 6,82-6,94 (m, 4H), 7,27-7,46 (m, 2H),
7,54-7,64 (m, 2H).

Intermediário A13: (R)-2,3-Dihidrobenczo[1,4] dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-metóxfenil)piperidin-1-il]metanona

Intermediário A14: (R)-2,3-Dihidrobenczo[1,4] dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-metóxfenil)piperidin-1-il]metanona

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil (3,04 g, 15,3 mmol) foi dissolvido em DCM (50 ml). (R*)-3-(3-Metóxfenil)piperidina (2,92 g, 15,3 mmol) e trietilamina (1,87 g, 18,36 mmol) foram adicionados. Após a agitação por 40 min, a mistura foi lavada com água (50 ml), Na₂CO₃ 1 M (50 ml) e HCl 1M (50 ml). A secagem (Na₂SO₄) e a evaporação deu 5,12 g de A13.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,58-1,99 (m, 3H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,58-2,82 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 0,6H), 3,20-3,29 (m, 0,4H), 3,80 (s, 3H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 4,65-4,77 (m, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H) 6,71-6,96 (m, 7H), 7,23-7,30 (m, 1H).

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil (54 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em DCM (4 ml). 3-(3-Metóxfenil)piperidina HCl (72 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (59 mg, 0,58 mmol) foram adicionadas. Após agitação por 1 h, o processamento ácido como acima deu o produto bruto, que foi purificado por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. O segundo diastereoisômero eluído foi coletado para dar 19 mg de A14.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,57-1,99 (m, 3H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,60-3,31 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,31-4,40 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,77-

4,85 (m, 0,7H), 4,86-4,90 (m, 0,3H), 6,78-7,01 (m, 7H),
7,23-7,33 (m, 1H).

Redução de intermediários: Procedimento geral

O intermediário (A1-A14) foi dissolvido em THF seco
5 (c=0,1-0,5 M). BH_3 THF (1 M em THF, 5-7 equivalentes) foi
adicionado e a mistura agitada em 60-90°C usando o
aquecimento de microonda ou um banho de óleo (tempos de
reação de 20 min até 16 h). A formação de complexos borano-
amina foi monitorada por CCF ou CL-EM. À mistura resfriada
10 em banho de gelo HCl 1M foi adicionado em grande excesso, e
a mistura foi agitada em 40-60°C por 20 min - 12 h. O
progresso da hidrólise dos complexos de borano foi
monitorado por CCF ou CL-EM. A mistura foi colocada em um
banho de gelo, e KOH sólido ou Na_2CO_3 foi adicionado até a
15 mistura estar alcalina. THF foi removido por evaporação
antes ou após a adição de base. A fase aquosa restante foi
extraída com EtOAc ou DCM. Os produtos orgânicos foram
selecionados, secos (Na_2SO_4) e evaporados à secura. O
produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna,
20 usando um gradiente de EtOAc/heptano, com ou sem
triethylamina 1% adicionada, ou por cristalização de um
solvente apropriado.

Preparação de compostos da invenção

EXEMPLO 1: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
25 **5-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina**

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]
dioxina (500 mg, 2,18 mmol) e 3-fenil-piridina (339 mg,
2,18 mmol) em xileno (2 ml) foi refluxada por 4 h. Após
resfriar, o solvente foi decantado para dar o sal de
30 piridínio oleoso bruto, que foi dissolvido em MeOH (5 ml).

NaBH₄ (330 mg, 4 eq) foi adicionado em porções pequenas à mistura resfriada. Após a agitação por 2 h em TA, MeOH foi evaporado, água foi adicionada e a mistura extraída com EtOAc. A secagem (Na₂SO₄) e evaporação deram o produto bruto, que foi purificado por cromatografia flash (heptano/EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,36 (m, 1H), 2,66-2,92 (m, 4H), 3,40-3,55 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 4H), 7,20-7,35 (m, 5H).

EXEMPLO 2: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fenilpiperidina

O procedimento acima foi repetido exceto que o sal de pirídio bruto foi hidrogenado em MeOH sob pressão normal (6,5 h, TA) usando PtO₂ como catalisador. Após o processamento alcalino o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (heptano/EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,40-1,51 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 2H), 2,11 (br d, 1H), 2,05-2,28 (m, 2H), 2,58 (ddd, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,78-3,10 (m, 3H), 3,92-4,05 (m, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 6,77-6,90 (m, 4H), 7,15-7,32 (m, 5H).

EXEMPLO 3: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-metóxifenil)piperidina

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (34 mg, 0,15 mmol), 3-(2-metóxifenil)piperidina (38 mg, 0,165 mmol) e trietilamina (41 mg, 0,39 mmol) em acetonitrila (2 mL) foram aquecidas em um reator de microonda em 110-150°C por 90 min. Após a evaporação a seco, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 12 mg do composto de título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40-1,53 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 2H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,21-3,33 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 6H), 7,16-7,23 (m, 2H).

EXEMPLO 4: 3-(4-Clorofenil)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (34 mg, 0,15 mmol), 3-(4-cloro-fenil)piperidina (38 mg, 0,165 mmol) e trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) em acetonitrila (2 ml) foi aquecida em um reator de microonda em 110-150°C por 290 min. Após evaporação a seco, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 36 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,35-1,48 (m, 1H), 1,63-1,83 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,06-2,24 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,26-4,37 (m, 2H), 6,78-6,91 (m, 4H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H).

EXEMPLO 5: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxin-2-ilmetil)-3-(3-metóxifenil)piperidina

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (36 mg, 0,16 mmol), 3-(3-metóxifenil)piperidina HCl (36 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (40 mg, 0,39 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 140-150°C por 300 min. Após evaporação a seco, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 17 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,39-1,51 (m, 1H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 2H), 6,74-6,90 (m, 7H), 7,22 (t, 1H).

EXEMPLO 6: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-p-tolilpiperidina

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (36 mg, 0,16 mmol), 3-(4-metilfenil)piperidina·HCl (35 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 140-150°C por 9 h. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 20 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,38-1,50 (m, 1H), 1,65-1,83 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 4H), 7,09-7,15 (m, 4H).

EXEMPLO 7: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-metóxfenil)piperidina

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (35 mg, 0,15 mmol), 3-(4-metóxfenil)piperidina·HCl (38 mg, 0,17 mmol) e trietilamina (41 mg, 0,39 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 160°C por 3 h. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 18 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33-1,45 (m, 1H), 1,62-1,82 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 6,80-6,93 (m, 6H), 7,10-7,20 (m, 2H).

EXEMPLO 8: 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-o-tolilpiperidina

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (35 mg, 0,15 mmol), 3-(2-metilfenil)piperidina·HCl (35 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 140-150°C por 12,5 h. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 29 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40-1,53 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 3H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,90-3,11 (m, 3H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 6,80-6,91 (m, 4H), 7,08-7,24 (m, 4H).

EXEMPLO 9: 4-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (47 mg, 0,20 mmol), 4-(piperidin-3-il)fenol·HBr (53 mg, 0,20 mmol) e KHCO_3 (84 mg, 0,84 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 160°C por 6,5 h. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia flash usando um gradiente de DCM e MeOH como o eluente para dar 6 mg do composto título.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,38-1,45 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 3H), 2,07-2,21 (m, 2H), 2,56-2,79 (m, 3H), 2,93-3,14 (m, 2H),

3,89-3,96 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 4,39-4,39 (m, 1H),
6,68-6,73 (m, 2H), 6,76-6,84 (m, 4H), 7,01-7,08 (m, 2H).

**EXEMPLO 10: 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
3-(3-fluorofenil)piperidina**

5 Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]
dioxina (340 mg, 0,48 mmol), 3-(3-fluorofenil)piperidina
(323 mg, 2,50 mmol) e trietilamina (455 mg, 4,50 mmol) em
acetonitrila (3 mL) foi aquecida em um reator de microonda
em 140°C por 60 min. A mistura foi absorvida em sílica e
10 purificada por cromatografia flash usando um gradiente de
heptano e EtOAc como eluente para dar 213 mg do composto
título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35-1,50 (m, 1H), 1,64-1,83 (m, 2H),
1,88-1,97 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 1H),
15 2,67-2,75 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 1H),
2,99-3,09 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 2H),
6,80-6,98 (m, 6H), 6,97-7,01 (m, 7H), 7,21-7,29 (m, 1H).

**EXEMPLO 11: 3-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-
ilmetil)piperidin-3-il]fenol**

20 Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]
dioxina (54 mg, 0,24 mmol), 3-(piperidin-3-il)fenol·HBr (60
mg, 0,23 mmol) e KHCO₃ (84 mg, 0,84 mmol) em acetonitrila
(2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 160°C por
5,5 h. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por
25 cromatografia flash usando um gradiente de DCM e MeOH
(trietilamina 1%) como eluente para dar 74 mg do composto
título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,38-1,53 (m, 1H), 1,68-1,84 (m, 2H),
1,87-1,97 (m, 1H), 2,06-2,24 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 1H),
30 2,66-2,75 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 1H),

2,99-3,08 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,26-4,37 (m, 2H),
6,78-6,91 (m, 4H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H).

EXEMPLO 12: 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol

5 Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (54 mg, 0,24 mmol), 2-(piperidin-3-il)fenol·HBr (61 mg, 0,24 mmol) e KHCO₃ (84 mg, 0,84 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi aquecida em um reator de microonda em 160°C por 5,5 h. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por
10 cromatografia flash usando um gradiente de DCM e MeOH (trietilamina 1%) como eluente para dar 11 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,51-1,63 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 3H),
2,20-2,41 (m, 2H), 2,57-2,75 (m, 2H), 2,86-3,14 (m, 2H),
15 2,66-2,75 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H),
4,24-4,30 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H) 6,78-6,91 (m, 4H),
7,13-7,20 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H).

EXEMPLO 13: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluorofenil)piperidina

20 (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (10 mg, 0,0035 mmol) foi tratado com BH₃ THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 2,7 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,45-1,57 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H),
25 1,87-1,94 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 1H),
2,68-2,75 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H),
3,00-3,09 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H),
6,79-6,80 (m, 4H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H),
7,15-7,23 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H).

30 **EXEMPLO 14:** (S*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]

dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluorofenil)piperidina

(R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (25 mg, 0,073 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 18 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,44-1,57 (m, 1H), 1,61-1,82 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 2H), 6,79-6,92 (m, 4H), 6,98-7,30 (m, 4H).

EXEMPLO 15: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4] dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (1,21 g, 3,51 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima 1,28 g de produto bruto foi obtido.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45-1,57 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 6,79-6,80 (m, 4H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H).

EXEMPLO 16: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenil)piperidina·HCl

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenil)piperidina 3 (1,28 g, 3,91 mmol) foi tratado com grande excesso de HCl/EtOAc 8% e evaporado à secura. O sal bruto foi dissolvido fervendo EtOAc/IPA. Um precipitado foi formado sob resfriamento. A filtração deu 657 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45-1,57 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H),
 1,87-1,94 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 1H),
 2,68-2,75 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H),
 3,00-3,09 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H),
 5 6,79-6,80 (m, 4H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H),
 7,15-7,23 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H).

EXEMPLO 17: (S*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (19 mg, 0,056 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 11 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,38-1,49 (m, 1H), 1,65-1,82 (m, 2H),
 1,88-1,97 (m, 1H), 2,07 - 2,25 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H),
 15 2,67-2,76 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H),
 3,94-4,04 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 2H), 6,76-7,04 (m, 7H),
 7,20-7,30 (m, 1H).

EXEMPLO 18: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-fluorofenil)piperidina

20 (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (20 mg, 0,058 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 16 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,35-1,48 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 2H),
 25 1,86-1,94 (m, 1H), 2,07-2,24 (m, 2H), 2,57-2,65 (m, 1H),
 2,66-2,75 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H),
 3,00-3,09 (m, 1H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 2H),
 6,80-6,89 (m, 4H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H).

EXEMPLO 19: (S*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-fluorofenil)piperidina

30

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (20 mg, 0,058 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu o composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,35-1,43 (m, 1H), 1,65-2,23 (m, 3H), 2,05-2,22 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 2H), 6,81-6,92 (m, 4H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H).

EXEMPLO 20: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-trifluorometil-fenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (30 mg, 0,077 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 16 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 2H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,84-2,99 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 2H), 6,78-6,90 (m, 4H), 7,38-7,54 (m, 4H).

EXEMPLO 21: (S*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-trifluorometil-fenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (29 mg, 0,074 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 15 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40-1,55 (m, 1H), 1,61-1,87 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 1H),

2,66-2,77 (m, 1H), 2,84-3,12 (m, 3H), 3,94-4,07 (m, 1H),
4,24-4,41 (m, 2H), 6,78-6,96 (m, 4H), 7,36-7,53 (m, 4H).

EXEMPLO 22: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-trifluorometilfenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (18 mg, 0,046 mmol) foi tratado com BH₃ THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 7,6 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,40-1,52 (m, 1H), 1,68-1,84 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,86-3,00 (m, 2H), 3,01-2,15 (m, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 2H), 6,78-6,93 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H).

EXEMPLO 23: (S*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-trifluorometilfenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (13 mg, 0,033 mmol) foi tratado com BH₃ THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 6 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,39-1,53 (m, 1H), 1,65-1,86 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,84-3,11 (m, 3H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 2H), 6,78-6,95 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 2H).

EXEMPLO 24: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metóxifenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-metóxifenil)piperidin-1-il]-metanona (21 mg, 0,059 mmol)

foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 7,0 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40-1,51 (m, 1H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 6,73-6,92 (m, 7H), 7,19-7,25 (m, 1H).

EXEMPLO 25: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metóxifenil)piperidina·HCl

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metóxifenil)piperidina bruta (2,5 g) foi tratado três vezes com HCl/EtOAc 8% e evaporado à secar. Após a cristalização de EtOAc/IPA quente (10 ml/2,5 ml), 1,24 g do composto título foi obtido como cristais quase brancos.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,72-1,88 (m, 1H), 1,93-2,22 (m, 3H), 3,04-3,27 (m, 4H), 3,39-3,56 (m, 2H), 3,64-3,79 (m, 2H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 4,75-4,90 (m, 1H), 6,84-6,94 (m, 4H), 7,00-7,17 (m, 3H), 7,34-7,43 (m, 1H).

EXEMPLO 26: (S*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metóxifenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3(3-metóxifenil)piperidin-1-il]-metanona (21 mg, 0,059 mmol) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu 7,0 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,38-1,52 (m, 1H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,06 - 2,16, (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,27-

4,37 (m, 2H), 6,71-6,90 (m, 7H), 7,18-7,27 (m, 1H).

EXEMPLO 27: (R*)-3{1[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-hidróxifenil)piperidin-1-il]-metanona (17,8 g, 54,7 mmol) foi tratado com BH₃ THF de acordo com o procedimento geral acima. A cristalização de EtOH quente deu 8,5 g do composto título como cristais quase brancos.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,40-1,54 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 2H), 2,59-2,74 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 4H), 7,06-7,12 (m, 1H).

EXEMPLO 28: (R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol·HCl

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-hidróxifenil)piperidin-1-il]-metanona (200 mg, 0,615 mmol) foi dissolvido em EtOAc (4 ml). HCl 1M/éter dietílico foi adicionado em excesso. O precipitado foi filtrado para dar 172 mg do sal desejado.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,52-1,62 (m, 1H), 1,89-2,11 (m, 2H), 2,35-2,53 (m, 1H), 2,69-2,96 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,35-3,62 (m, 3H), 3,89-4,00 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,20-4,32 (m, 1H), 6,64-6,72 (m, 1H), 6,80-7,01 (m, 7H), 7,12-7,19 (m, 1H), 12,45 (br, 1H).

EXEMPLO 29: (3{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenil)metanol

Metil éster de ácido (R*)-3-[1((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)piperidin-3-il]benzóico

Cloreto de (R)-2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil (240 mg, 1,21 mmol) em DCM (5 ml) foi adicionado a uma mistura de gelo de metil éster de ácido 3-(piperidin-3-il)benzóico (267 mg, 1,21 mmol), trietilamina (59 mg, 0,58 mmol) e DCM (10 ml). Após a agitação por 2 h em TA, a mistura foi lavada com HCl 1M (10 ml) e Na₂CO₃ 1M. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando heptano/EtOAc como eluente. O primeiro diastereoisômero eluído foi coletado para render 98 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,72-2,02 (m, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,65-2,89 (m, 2H), 3,07-3,19 (m, 0,6H), 3,24-3,33 (m, 0,4H), 3,92 (s, 3H), 4,16-4,27 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 4,76-4,89 (m, 1H) 6,79-6,99 (m, 4H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,90-7,73 (m, 2H).

(3-[(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenil)metanol

Metil éster de ácido ((R*)-3-[1((R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)piperidin-3-il]benzóico (54 mg, 0,147 mmol) foi dissolvido em THF seco (4 ml) e resfriado a 0°C. LiAlH₄ (26 mg, 0,680 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em TA por 2 h. Água (1 ml), NaOH 1M (1 ml) e água novamente (1 ml) foram adicionados lentamente. A mistura foi filtrada através de Celite e evaporada. A cromatografia flash, usando um gradiente de heptano/EtOAc, deu 3,5 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,47-1,60 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,60-2,74 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,75-

6,85 (m, 4H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 2H).

EXEMPLO 30: Éster de ácido acético 3-{(S)-1-[(R*)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenil·HCl

5 Cloreto de acetila (58 mg, 0,74 mmol) foi adicionado a uma solução de (R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo-[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (198 mg, 0,608 mmol) e trietilamina (75 mg, 0,74 mmol) em DCM (5 ml). A mistura foi agitada por 40 min, lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada à secura. O produto bruto foi tratado com excesso de EtOAc/HCl e evaporado à secura. O A recristalização de EtOAc/IPA quente deu 60 mg do composto título.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,69-1,85 (m, 1H), 1,91-2,18 (m, 3H), 15 2,28 (s, 3H), 3,05-3,36 (m, 4H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,64-3,86 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 1H), 4,71 - 4,80 (m, 2H), 6,84-6,94 (m, 4H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H).

EXEMPLO 31: 2-(3{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenóxi)etanol

(R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (51 mg), K₂CO₃ (28 mg, 0,20 mmol), 2-cloroetanol e MeCN (2 ml) eram aquecidos sob microondas em 80-105°C por 6 h. O solvente foi removido e o 25 resíduo foi coletado em DCM. Esta solução foi lavada com água e NaOH 1M e evaporada à secura. A cromatografia flash (heptano/EtOAc) deu 3 mg do composto título.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,44-1,56 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 2H), 2,58-2,74 (m, 2H), 30 2,76-2,87 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 2H),

3,89-3,97 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H),
4,33-4,39 (m, 1H), 6,76-6,88 (m, 7H), 7,16-7,23 (m, 1H).

EXEMPLO 32: 3-(3{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)metil]piperidin-3-yl}fenóxi)propan-1-ol

5 (R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)metil]piperidin-3-yl}fenol (208 mg, 0,64 mmol), K₂CO₃ (103 mg, 0,74 mmol), 3-bromo-1-propanol (86 mg, 0,62 mmol) e MeCN (5 ml) foram aquecidos sob microondas em 105°C por 6 h. Mais K₂CO₃ (103 mg) e 3-bromo-1-propanol (86 mg) foram
10 adicionados e o aquecimento foi continuado por 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi coletado em DCM. Esta solução foi lavada com água e NaOH 1M e evaporada à secura. A cromatografia flash (heptano/EtOAc) deu 76 mg do composto título.

15 ¹H NMR (CD₃OD): δ 1,44-1,56 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 2H), 2,59-2,74 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,90-3,97 (m, 1H), 4,02 -4,09 (m, 2H), 4,25-4,30 (m, 1H), 4,32 - 4,38 (m, 1H), 6,72-6,84 (m, 7H),
20 7,14-7,22 (m, 1H).

EXEMPLO 33: Éster de ácido 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)metil]-piperidin-3-yl}fenil trifluorometanosulfônico

(R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)metil]piperidin-3-yl}fenol (1,77 g, 5,44 mmol) foi
25 dissolvido em DCM (10 ml) sob uma atmosfera inerte. Trietilamina (0,58 g, 5,71 mmol) foi adicionada e a mistura foi resfriada a -30°C. Anidrido de ácido trifluorometanosulfônico (1,61 g, 5,71 mmol) foi adicionado
30 gota a gota. O banho de resfriamento foi removido e a

mistura agitada por 1 h. A mistura foi lavada com água (2 x 10 ml) e evaporada à secura. A cromatografia de coluna, usando um gradiente de DCM:MeOH como eluente, deu 1,1 g do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,38-1,51 (m, 1H), 1,65-1,84 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,11-2,28 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,83-3,09 (m, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 6,80-6,92 (m, 4H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H).

EXEMPLO 34: Ácido (3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)metil]piperidin-3-yl}fenóxi) acético

A uma solução de (R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)metil]piperidin-3-yl}fenol (201 mg, 0,62 mmol) em DMF seco (2 ml) foi adicionado NaH (60% em óleo, 30 mg, 0,75 mmol) sob atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada em 0°C por 5 min, então permitida aquecer a TA e agitada por 2,5 h adicionais. A mistura de reação foi resfriada a 0°C, bromoacetato de etila (106 mg, 0,62 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em TA durante a noite. O terc-butoxido de potássio (69 mg, 0,61 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 3 h em TA e filtrada. O precipitado foi dissolvido em MeOH seco, a solução foi filtrada e evaporada à secura para dar 170 mg do composto título.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,33-1,46 (m, 1H), 1,52-1,73 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 2H), 2,56-2,73 (m, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,27-4,39 (m, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,69-6,88 (m, 6H), 7,11 (t, 1H, J = 6,8 Hz).

EXEMPLO 35: 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}-benzonitrila

Uma mistura de éster de ácido 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}fenil trifluorometanosulfônico (51 mg, 0,11 mmol), cianeto de tributiltina (mg 142, 0,45 mmol) e tetrakis (trifenilfosfina)paládio (189 mg, 0,164 mmol) em 1,2-dicloroetano (15 ml) foi aquecida em um reator de microonda em 80°C por 80 h. O precipitado sólido foi filtrado e a
 5 mistura foi evaporada à secura. O resíduo foi redissolvido em DCM, filtrado e lavado duas vezes com HCl 1M. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e evaporadas à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando primeiramente o
 10 gradiente de DCM e MeOH e então usando o gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 2,8 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,48-1,59 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 2H),
 20 2,89-3,10 (m, 3H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 6,76-6,84 (m, 3H), 7,43-7,60 (m, 5H).

EXEMPLO 36: 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidina

3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiridina

25 Uma mistura de ácido 3,4-(metilenodioxi)fenilborônico (500 mg, 3,0 mmol), 3-bromopiridina (290 µl, 476 mg, 3,0 mmol), Na₂CO₃ 2M (3,05 ml, 6,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (35 mg, 0,03 mmol), EtOH (0,75 ml) e tolueno (3 ml) foi aquecida em um reator de
 30 microonda em 120°C por 40 min. Outra coleta de ácido 3,4-

(metilenodioxi)fenilborônico (250 mg, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob microondas em 120°C por 10 min. A mistura de reação foi filtrada e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi extraída duas vezes com HCl 1M. Todas as fases aquosas foram combinadas, basificadas com NaOH 5M e extraídas duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas para dar 585 mg do composto título.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6,08 (s, 2H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H, J = 1,77, 4,80 Hz), 8,84 (dd, 1H, J = 2,65, 0,88 Hz).

3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiperidina·HCl

3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiridina (578 mg, 2,9 mmol), hidrato de PtO₂ (58 mg), metanol (20 ml) e conc. de HCl (2 ml) foram carregados no frasco de reação Parr e hidrogenados (379 kPa) por 4 h. A mistura de reação foi filtrada e evaporada à secura. O produto bruto foi cristalizado de EtOAc/IPA para dar 226 mg do composto título.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,71-1,91 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,32-3,46 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,73-6,83 (m, 3H).

(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiperidin-1-il-(R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetanona

A mistura de ácido (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (167 mg, 0,93 mmol), cloreto de tionila (338 µl, 551 mg, 4,63 mmol) e tolueno seco foi aquecida em 95°C por 1,5 h e então evaporado à secura. O tolueno foi adicionado e a evaporação foi repetida. O resíduo de evaporação foi

dissolvido em DCM (2 ml) e adicionado lentamente a uma solução fria (0°C) de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-piperidina HCl (224 mg, 0,93 mmol) e DIPEA (0,324 ml, 240 mg, 1,85 mmol) em DCM (5 ml). A mistura de reação foi agitada por 1 hora e 45 min em TA. A água foi adicionada, as camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada duas vezes com HCl 1M e NaHCO₃ saturado. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para dar 290 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,56-1,77 (m, 2H), 1,82-1,97 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,52-2,73 (m, 2H), 2,85-3,25 (m, 1H), 4,10-4,22 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,63-4,73 (m, 1H), 4,78-4,91 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,64-6,97 (m, 7H).

3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidina

(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiperidin-1-il-(R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetanona (285 mg, 0,77 mmol) foi dissolvido em DMF seco (2,5 ml) e BH₃ THF 1M (3,10 ml, 3,10 mmol) foram adicionados lentamente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por 4,5 h em TA e então resfriada a 0°C. Água foi lentamente adicionada e a mistura basificada com NaOH 2,5M e foi extraída três vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas à secura. O produto bruto foi dissolvido no metanol (25 ml) e HCl 5M (1,5 ml) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada por 1 h em TA e então em 60°C por 2 h. A mistura de reação foi evaporada à secura, redissolvida em EtOAc e lavada duas vezes com Na₂CO₃ 1M e água. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas à secura para dar 228 mg

do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33-1,46 (m, 1H), 1,63-1,82 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 37: 3-[(R*)-1-((S)-6-Benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

1-[4-Benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi)fenil]etanona

A uma solução agitada de 1-(4-(benzilóxi)-2-hidróxifenil)etanona (3,36 g, 13,9 mmol) em DMF anidro (15 ml) foi adicionado NaH (0,62 g, 15,5 mmol). A mistura foi permitida agitar em TA por 30 min, e em uma solução de (R)-oxiran-2-ilmetil-4-metilbenzenosulfonato (3,17 g, 13,9 mmol) em DMF foi adicionado gota-a-gota em TA. A mistura foi lentamente aquecida a 60°C e agitada por 3 h. A reação foi resfriada pela adição de água (80 ml) e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram extraídas duas vezes com NaOH 1M aq. e lavadas com água e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna com EtOAc/heptano (1:1) como eluente para render o composto título (2,64 g) como um sólido branco.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,63 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,94 (t, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,84 (d, 1H).

Éster de ácido 4-benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi)fenil acético

A uma solução agitada de 1-[4-berizilóxi-2-((R)-1-

oxiranilmetóxi)fenil]etanona (1,62 g, 5,43 mmol) em DCM (60 ml) foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (2,15 g) e NaHCO₃ sólido (3,24 g). A agitação foi continuada em 40°C por 1 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado uma vez com solução NaHSO₄ 10% e então duas vezes com solução de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto obtido (1,34 g) estava suficientemente puro para a etapa seguinte.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,87 (t, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H).

((S)-6-Benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol

A uma solução agitada de éster de ácido 4-benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi)fenil acético (1,34 g, 4,26 mmol) em THF (30 ml), foi adicionado NaOH 2M aq. (2,45 ml). A mistura foi agitada durante a noite em TA, THF foi removido sob pressão reduzida e água (50 ml) foi adicionada. A solução aquosa foi então extraída três vezes com EtOAc e os extratos combinados lavados com água e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), e evaporada em vácuo. O produto bruto (1,07 g) foi usado sem purificação.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,96 (Br s, 1H), 3,80-3,91 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,50-6,54 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H).

Éster de ácido (R)-6-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico

A uma solução agitada de ((S)-6-benzilóxi-2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol bruto (1,65 g, 6,06 mmol) em DCM seco (10 ml), foi adicionada trietilamina (0,88 ml). A mistura foi resfriada a 0°C e cloreto de metanosulfonil (0,49 ml) foi lentamente adicionado gota a gota à mistura de reação. A mistura foi agitada em TA por 1 h e 10 ml de HCl 1M aq. foi então adicionado. A mistura foi extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas com Na₂SO₄. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto (2,22 g) foi cristalizado de IPA (15 ml), que deu um sólido branco (1,50 g).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 6,51-6,55 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H).

3-[(R*)-1-((S)-6-Benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

A uma solução de éster de ácido (R)-6-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico (129 mg, 0,368 mmol) e (R*)-3-(3-piperidin-3-il)fenol·HBr (100 mg, 0,387 mmol) em acetonitrila foi adicionado KI sólido (40 mg) e NaHCO₃ (98 mg, 1,162 mmol). A mistura foi aquecida sob irradiação de microonda em 150°C por 1 h. O material sólido foi filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido a DCM e lavado duas vezes com água e salmoura. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (EtOAc/heptano) para dar o produto desejado (66,2 mg).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,42-1,49 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,68-2,73

(dd, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,24-4,29 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,66-6,80 (m, 4H), 6,75 (IH, m), 7,17 (t, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H).

EXEMPLO 38: (S)-2-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol

A uma solução de Pd/C 10% (33 mg) em EtOAc (10 ml) foi adicionado 3-[(R*)-1-((S)-6-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol (66 mg, 0,125 mmol).

A mistura foi agitada sob hidrogênio por 3 h em pressão normal. A mistura foi então filtrada e evaporada para dar um óleo. Após a trituração com éter dietílico o composto título foi obtido como um sólido branco (40 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,30-1,40 (m, 1H), 1,53-1,69 (m, 2H), 1,78 (d, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,90 (dd, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,21-4,26 (m, 2H), 6,20-6,25 (m, 2H), 6,57-6,68 (m, 4H), 7,06 (t, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

EXEMPLO 39: 3-[(R*)-1-((S)-7-Benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

1-[5-Benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi)fenil]etanona

A uma solução agitada de 1-(5-benzilóxi-2-hidróxifenil)etanona (3,0 g, 12,4 mmol) em DMF anidro (15 ml) foi adicionado NaH (0,55 g, 13,6 mmol). A mistura foi permitida agitar em TA por 30 min e então aquecida a 60°C. Uma solução de (R)-oxiran-2-ilmetil 4-metilbenzenosulfonato (2,83 g, 12,4 mmol) em DMF foi adicionada gota a gota em 60°C durante 1 h. A agitação foi então continuada em 60°C por 3 h. A reação gelada foi resfriada pela adição de água (80 ml) e extraída três vezes com EtOAc. As camadas

orgânicas combinadas foram extraídas duas vezes com NaOH 1M aq. e lavadas com água e salmoura. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna com EtOAc/tolueno como eluente para render o composto título (2,35 g) como um sólido branco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,67 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32-7,43 (m, 6H).

10 **Éster de ácido 5-benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi) fenil acético**

A uma solução agitada de 1-[5-benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi) fenil]etanona (1,0 g, 3,36 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (1,24 g) e NaHCO₃ sólido (3,24 g). A mistura foi agitada em TA por 3 dias. A mistura foi filtrada e o filtrado lavado uma vez com solução de NaHSO₄ 10% e então duas vezes com solução de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter para dar o composto título (0,55 g) como um sólido branco, que foi usado sem purificação.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,32 (s, 3 H), 2,70 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,33-7,42 (5H, m).

((S)-7-Benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol

A uma solução agitada de éster de ácido 5-benzilóxi-2-((R)-1-oxiranilmetóxi)fenil acético (0,5 g, 1,59 mmol) em

THF (10 ml) foi adicionado NaOH 2M aq. (1,04 ml). Após a agitação durante a noite em TA, THF foi removido sob pressão reduzida e água (20 ml) foi adicionada. A solução aquosa foi então extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas (Na₂SO₄), e evaporadas a vácuo. O produto bruto (0,45 g) foi usado sem purificação.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,89 (t, 1H), 3,83-3,91 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H).

Éster de ácido (R)-7-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para o éster de ácido (R)-6-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,07 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,44-4,49 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,51-6,54 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 5H).

3-[(R*)-1-((S)-7-Benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]-fenol

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para 3-[(R*)-1-((5)-6-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,38-1,48 (m, 1H), 1,75 (m 2H), 1,89 (d, 1H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,83 (t, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,43-6,78 (m, 6H), 7,14 (t, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H).

EXEMPLO 40: (S)-3-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para (S)-2-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol.

¹H NMR (DMSOd₆): δ 1,33-1,37 (m, 2H), 1,57-1,79 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,91 (dd, 2H), 3,86 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,29 (m, 1H), 6,20-6,22 (m, 2H), 6,57-6,68 (m, 4H), 7,06 (t, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

EXEMPLO 41: 3-[(R*)-1-((S)-8-Benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol

Éster de ácido de (R)-8-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para o éster de ácido (R)-6-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,96 (s, 3H), 4,08 (dd, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,41 -4,54 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,58 (dd, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H).

3-[(R*)-1-((S)-8-Benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para 3-[(R*)-1-((S)-6-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35-1,45 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,87 (d, 1H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 2,75 - 2,80 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,49-6,59 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,25-7,47 (m, 5H).

EXEMPLO 42: (S)-3-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ol

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para (S)-2-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,52-1,56 (m, 1H), 1,70-2,17 (m, 4H),
 5 2,14 (t, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,06 (t, 1H),
 3,32-3,35 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,48 (t, 1H),
 6,42 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 6,85-
 6,87 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 8,2-8,9 (br, s, 2H).

EXEMPLO 43: (R*)-3-[1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobzeno
 10 **[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol**

Uma mistura de éster de ácido (R)-(7-fluoro-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-2-il)metil metanosulfônico (51 mg, 0,19 mmol), (R*)-3-(piperidin-3-il)fenol HBr (50 mg, 0,19 mmol) e NaHCO₃ (33 mg, 0,39 mmol) em DMF (3,5 ml) foi
 15 aquecida em 120°C por 1,5 h. Água (10 ml) foi adicionada à mistura resfriada, que foi então extraída com EtOAc (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas diversas vezes com água e finalmente duas vezes com salmoura. A secagem (Na₂SO₄), filtração e evaporação do solvente deram
 20 o produto bruto, que foi recristalizado de EtOH para render 24 mg do composto título como um sólido branco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35-1,82 (m, 4H), 1,92 (br d, 1H),
 2,10-2,22 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 13,2 e 6 Hz, 1H), 2,69 (dd,
 J = 13,2 e 6 Hz, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,95 (br d, 1H),
 25 3,06 (br d, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H),
 6,50-6,82 (m, 6H), 7,17 (dd, J = 7,5 Hz, 1H).

EXEMPLO 44: 1-(2,3-Dihidrobzeno[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

2-Bromometil-2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxina (500 mg,
 30 2,18 mmol) e 3-picolina (203 mg, 2,18 mmol) foram

refluxados em xileno (2 ml) por 4 h. Após resfriar, o solvente foi decantado para dar sal de picolínio oleoso bruto, que foi dissolvido em MeOH (5 ml). NaBH₄ (330 mg, 4 eq.) foi adicionado em porções pequenas à mistura resfriada por gelo. Após agitação por 2 h em TA, MeOH foi evaporado, a água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. A secagem (Na₂SO₄), filtração e evaporação deram o produto bruto, que foi purificado por cromatografia flash (heptano/EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,65 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,86-3,04 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 2H), 5,45 (m, 1H), 6,77-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 45: 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Depois do procedimento acima, 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (856 mg, 3,73 mmol) e 3,5-lutidina (400 mg, 3,73 mmol) foram refluxados em xileno (2 ml) por 4,5 h. A redução de sal de lutidinium bruto com NaBH₄ em MeOH deu o produto título bruto, que foi purificado por cromatografia flash (heptano/EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,95 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,60-3,08 (m, 5H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,78-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 46: [1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metanol

Como acima, 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (500 mg, 2,18 mmol) e piridin-3-ilmetanol (238 mg, 2,18 mmol) foram refluxados em xileno (2 ml) por 4 h. A redução do sal de piridínio bruto com NaBH₄ em MeOH deu o produto título bruto, que foi purificado por cromatografia flash

(heptano/EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,15-2,25 (m, 2H), 2,55-2,82 (m, 4H), 3,03-3,18 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,27-4,40 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,77-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 47: 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina

Como acima, 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (500 mg, 2,18 mmol) e 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina (290 mg, 2,18 mmol) foram refluxados em xileno (2 ml) por 4 h. A redução do sal de tetrahidroisoquinolínio bruto com NaBH_4 em MeOH deu o produto título bruto, que foi purificado por cromatografia flash (heptano/EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,50-1,65 (m, 4H), 1,77-1,92 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 2,55-2,78 (m, 4H), 2,80-2,98 (m, 2H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 6,78-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 48: 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)decahidroisoquinolina

O acima descrito 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroiso-quinolina (195 mg, 0,68 mmol) foi hidrogenado em MeOH (20 ml) sob pressão normal (12 h, 50°C) para dar o composto título bruto, que foi purificado por cromatografia flash (heptano/EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15-1,95 (m, 12H), 2,10-2,42 (m, 2H), 2,45-2,80 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 1H), 4,18-4,36 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 49: Etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico

A uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (3,0 g, 13,09 mmol) e nipecotato de etila (2,65 ml, 17,02 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado DIPEA (7,5 ml). A

mistura de reação foi irradiada no reator de microonda em 110°C por 3 min. Água (20 ml) foi então adicionada. A mistura de reação foi extraída com DCM (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para dar o composto título bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 95:5).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,14 (t, 3H), 1,14-1,46 (m, 5H), 2,10-2,80 (m, 6H), 3,94 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 50: [1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metanol

A uma suspensão de LiAlH₄ (0,11 g, 2,78 mmol) em THF seco (1 ml) foi adicionado etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico (0,17 g, 0,55 mmol) em THF seco (10 ml). A mistura de reação foi refluxada por 2 h. Água foi lentamente adicionada sob resfriamento e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,70-2,20 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 51: Etil éster de ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico

A uma solução de etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico (10,05 g, 32,90 mmol) em THF seco (100 ml) em -78°C foi

lentamente adicionado LDA (20,1 ml, 1,8 M). A mistura de reação foi agitada nesta temperatura por 1 h. Iodeto de metila (2,25 ml, 36,21 mmol) foi então adicionado, o banho de resfriamento removido e a agitação foi continuada por 10 h. Após a adição de água, a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificada por cromatografia de coluna (EtOAc/heptano, 70:30).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,06 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,40-2,70 (m, 4H), 3,01 (dd, 1H) 3,94-4,05 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 6,85 (m, 4H).

EXEMPLO 52: Etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-carboxílico

Preparado de acordo com o procedimento descrito acima para etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico exceto que iodeto de etila foi usado em vez de iodeto de metila.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 3H), 1,90-2,02 (m, 3H), 2,40-2,82 (m, 3H), 3,05 (m 1H), 3,80-4,12 (m, 3H), 4,20-4,32 (m, 2H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 53: [1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol

A uma suspensão de LiAlH₄ (0,59 g, 15,54 mmol) em THF seco (45 ml), foi adicionado etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1,0 g, 3,13 mmol) em THF seco (5 ml). A mistura de reação foi refluxada por 1 h. Água foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3

x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o produto desejado que, foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/heptano, 50:50).

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 0,85 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,85-2,45 (m, 6H), 3,22 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,86 (m, 4H).

EXEMPLO 54: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina

Uma solução de [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,1 g, 0,36 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada a NaH (60% em óleo, 79,0 mg, 1,79 mmol) que foi previamente lavada com heptano. A mistura de reação foi agitada em 70°C por 1 h e então resfriada a TA seguida pela adição gota a gota de uma solução de iodeto de metila (0,034 ml, 0,54 mmol) em THF (1 ml). A agitação foi continuada por 1 h. Água foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi extraída com DCM (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 90:10).

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,85-2,45 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 6,86 (m, 4H).

EXEMPLO 55: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etóximetil-3-metilpiperidina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina exceto que iodeto de etila foi usado em vez

de iodeto de metila.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (s, 3H), 1,08 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,85-2,45 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,86 (m, 4H).

EXEMPLO 56: 3-Clorometil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina

Uma mistura de oxicloreto de fósforo (1,93 ml, 0,02 mmol) e [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,2 g, 0,72 mmol) foram refluxados por 3 h. O excesso de oxicloreto de fósforo foi evaporado. Água foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi tornada alcalina com NaOH aq. e extraída com DCM (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 90:10).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,93 (s, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,50 (m, 3H), 1,85-2,45 (m, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 57: Etil éster de ácido 2-[1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]propan-2-ol

A uma solução de 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1,13 g, 3,53 mmol) em THF seco (50 ml) sob nitrogênio em 0°C uma solução de cloreto de magnésio de metila em THF (3,53 ml, 3,0 M) foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi refluxada por 2,5 h. Água foi então lentamente adicionada sob resfriamento e o produto foi extraído com DCM e purificada

por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 95:5) para dar o composto título.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,94 (s, 3H), 1,04 (d, 6H), 1,24 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,70 - 2,48 (m, 7H), 2,52 (br d, 1H),
5 3,97 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 58: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(1-metóxi-1-metiletil)-3-metilpiperidina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-
10 metilpiperidina exceto que 2-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]propan-2-ol foi usado em vez de [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,90-1,05 (m, 9H), 1,08-2,50 (m,
15 9H), 2,56 (br d, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 59: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-hidróximetil-3-metilpiperidin-4-ol

A uma mistura de cloreto de 2,3-dihidrobenczo[1,4]
20 dioxina-2-carbonil (2,0 g, 10,0 mmol) e metil éster de ácido 4-oxopiperidina-3-carboxílico (2,14 g, 11,0 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionada trietilamina (1,54 ml). A mistura de reação foi agitada em TA por 5 h. A mistura de reação foi coletada em água, tornada alcalina com NaOH aq. e
25 extraída com DCM para dar metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)-4-oxopiperidina-3-carboxílico. Uma mistura deste produto (0,2 g, 0,62 mmol), K_2CO_3 (0,17 g, 1,23 mmol) e iodeto de metila (0,08 ml, 1,25 mmol) em acetona (20 ml) foi irradiada no reator de
30 microonda em 56°C por 90 min. Água foi adicionada e a

mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar metil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metil-4-oxopiperidina-3-carboxílico, que foi finalmente reduzido com LiAlH₄ em THF para render o composto título.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,88 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,15-3,80 (m, 11H), 3,95 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 6,84 (m, 4H).

10 **EXEMPLO 60: Éster de ácido 1-(2,3dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetil acético**

A uma solução de [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,5 g, 1,80 mmol), piridina (0,29 ml) e DCM (40 ml) em 0°C foi adicionado anidrido acético (0,34 ml). A mistura de reação foi agitada em TA por 6 h. Água foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi extraída com DCM (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,85 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,85-2,45 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 3H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 61: Éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)3-metilpiperidin-3-ilmetil metanosulfônico

25 A uma solução de [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,92 g, 3,31 mmol) em DCM (40 ml) em 0°C foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,51 ml). A mistura de reação foi agitada em TA por 12 h. A mistura de reação foi tornada básica com NaOH 2M e extraída então com DCM (3 x 20 ml). As fases

30

orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,86 (s, 3H), 0,88-1,40 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 2,02-2,32 (m, 5H), 3,16 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 6,81 (m, 4H).

EXEMPLO 62: [1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol

Preparado de acordo com o procedimento descrito para [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol exceto que etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-piperidina-3-carboxílico foi usado em vez de etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,74 (t, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,23-1,50 (m, 6H), 2,01-2,32 (m, 5H), 3,27 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 63: 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metóximetilpiperidina

Preparado de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol de acordo com o procedimento descrito para 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,73 (t, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,32 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 2,01-2,40 (m, 5H), 3,22-3,30 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 6,81 (m, 4H).

EXEMPLO 64: 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetóximetil-3-metilpiperidina

A uma solução de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,20 g, 0,72 mmol)

em DCM seco (10 ml) em 0°C foi adicionado DIPEA (0,42 ml) e éter clorometilmetílico (0,11 ml). A mistura de reação foi agitada em TA por 16 h. Água foi adicionada e o produto foi extraído com DCM (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,91 (s, 3H), 1,09 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 2,07-2,39 (m, 4H), 3,23-3,32 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 6,81 (m, 4H).

EXEMPLO 65: 1-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanona

O procedimento descrito para 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]propan-2-ol foi repetido exceto que etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-carboxílico foi usado como material de partida e somente um em vez de três equivalentes de brometo metílico de magnésio foi usado.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,65 (t, 3H), 0,96 (m, 1H), 1,10-1,80 (m, 5H), 2,05 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 66: 1-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanol

A uma suspensão de LiAlH₄ (0,10 g, 2,58 mmol) em THF seco (4 ml), foi adicionado 1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanona (0,08 g, 0,26 mmol) em THF seco (3 ml). A mistura de reação refluxada por 1,5 h. Água foi lentamente adicionada e a

mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o produto desejado, que foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/heptano, 50:50).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,80 (t, 3H), 1,16 (m, 4H), 1,18-1,90 (m, 5H), 1,97-2,27 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 67: 3-Alilóximetil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina

O procedimento descrito para 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metóximetilpiperidina foi repetido exceto que brometo de alila foi usado em vez de iodeto de metila.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,76 (t, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,13-1,55 (m, 6H), 2,50-2,01 (m, 5H) 3,28 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 5,11 (t, 1H), 5,23 (dd, 1H), 5,87 (m, 1H), 6,84 (m, 4H).

EXEMPLO 68: 2-[1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il-metóxi]etanol

A uma solução de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol (0,40 g, 1,37 mmol) em DCM (1,5 ml) foi adicionado NaOH 50% (6 ml), hidrogensulfato de tetrabutilamônio (0,46 g, 1,37 mmol) e bromoacetato de terc-butila (5,35 g, 27,45 mmol). A mistura de reação foi agitada em TA por 24 h. Água foi adicionada, a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar 3-(2-terc-butóxi-etóximetil)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)

-3-etilpiperidina. Este intermediário bruto (0,20 g, 0,50 mmol) em THF seco (2 ml) foi então adicionado a uma suspensão de LiAlH_4 (0,19 g, 5,00 mmol) em THF seco (4 ml). A mistura de reação foi refluxada por 1,5 h. Água foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/heptano, 50:50).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,76 (t, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,23 (Br. s, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,80-2,40 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,81 (m, 4H).

EXEMPLO 69: 3-Alilóximetil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-piperidina

O procedimento descrito acima para 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina foi repetido exceto que brometo de alila foi usado em vez de iodeto de metila.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 2,05-2,62 (m, 7H), 3,21-3,32 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 70: Etil éster de ácido 3-alil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico

O procedimento descrito acima para etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-carboxílico foi repetido exceto que brometo de alila foi usado em vez de iodeto de metila.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,13 (t, 3H), 1,40-2,58 (m, HH),

3,03 (dd, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,26 (m, 2H),
5,03 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,78 (m, 4H).

EXEMPLO 71: [3-Alil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metanol

Preparado de etil éster de ácido 3-alil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico usando o procedimento descrito para [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,12-1,30 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,01-2,45 (m, 7H), 3,26 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 6,81 (m, 4H).

EXEMPLO 72: 3-Alil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetilpiperidina

Preparado de [3-alil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]metanol usando o procedimento descrito para 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,15-1,52 (m, 5H), 1,98-2,50 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 5,00 (br d, 1H), 5,02 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 6,81 (m, 4H).

EXEMPLO 73: 3-Alil-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etóximetilpiperidina

O procedimento descrito para 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina foi repetido exceto que iodeto de etila foi usado em vez de iodeto de metila.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,16 (t, 3H), 1,18-1,77 (m, 3H),

1,90-2,88 (m, 8H), 3,24 (m, 1H), 3,42 (q, 2H), 3,63 (m, 2H),
3,98 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 5,78 (m, 1H),
6,84 (m, 4H).

**EXEMPLO 74: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
5 3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetóximetil)-piperidina**

Uma mistura de éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]
dioxin-2-ilmetil)3-metilpiperidin-3-ilmetil metanosulfônico
(0,35 g, 0,98 mmol), K₂CO₃ (0,68 g) e trifluoroetanol (4 ml)
foi irradiada em um reator de microonda em 150°C por 10 min.
10 Água foi adicionado e a mistura de reação foi extraída com
DCM (2 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas
sobre Na₂SO₄, filtradas e o filtrado foi evaporado para dar
o composto título, que foi purificado por cromatografia de
coluna (DCM/MeOH, 90:10).

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,25-
1,60 (m, 4H), 2,01-2,50 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 3,48 (m, 2H),
3,80-4,10 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 6,81 (m, 4H).

**EXEMPLO 75: 2-[1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-
ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi]etanol**

20 Preparado de [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
3-metilpiperidin-3-il]metanol usando o procedimento
descrito acima para 2-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-
ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il-metóxi]etanol.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,40 (m,
25 1H), 1,59 (m, 2H), 2,16 (d, 1H), 2,30 (br. s, 1H), 2,46 (d,
1H), 2,47-2,50 (m, 3H), 3,26 (d, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,45
(d, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,83 (m,
4H).

**EXEMPLO 76: Etil éster de ácido [1-(2,3-
30 dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]acético**

•

Uma solução de 2-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]etanol (0,1 g, 0,36 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado NaH (79,0 mg, 1,79 mmol), que foi lavado previamente com heptano. A mistura de reação foi agitada em 5 70°C por 1 h seguido por uma adição gota a gota de uma solução de iodometano (0,034 ml, 0,54 mmol) em THF (1 ml). A agitação foi continuada por 1 h. Água foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi extraída com DCM (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), 10 filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 90:10).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,84 (m, 1H), 1,32-2,13 (m, 9H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,32 (m, 3H), 3,94 (dd, 15 1H), 4,29 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 79: Amida de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico

A uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (0,2 g, 0,87 mmol) e amida de ácido piperidina-3-carboxílico (0,13 g, 1,05 mmol) em acetonitrila (20 ml) foi 20 adicionado K₂CO₃ (0,60 g, 4,36 mmol) e KI (0,72 g, 4,36 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 2 h. Água (100 ml) foi então adicionada. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram 25 secas (Na₂SO₄), filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/heptano, 50:50).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,40-1,80 (m, 4H), 1,80-2,40 (m, 3H), 2,50-2,80 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 6,83 (m, 30 4H), 7,31 (s, 2H).

EXEMPLO 80: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil) piperidina-3-carbonitrila

Cloreto de tionila (20 ml) foi adicionado sob resfriamento à amida de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4] dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico (2,34 g, 8,46 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 3 h. Excesso de cloreto de tionila foi evaporado. Água foi lentamente adicionada ao resíduo, a mistura foi tornada alcalina com NaOH aq. e extraída com DCM (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM /MeOH, 90:10).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,20 (m, 1 H), 1,40-1,70 (m, 5H), 2,50-2,62 (m, 5H), 3,98 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 81: C-[1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metilamina

A uma suspensão de LiAlH₄ (0,62 g, 16,30 mmol) em THF seco (15 ml) foi adicionado amida de ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico (0,45 g, 01,63 mmol) em THF seco (5 ml). A mistura de reação foi aquecida sob microondas em 66°C por 1 h. Água foi lentamente adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o produto desejado, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 98:2).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,84 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 7H), 2,01 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,30 (br. s, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 82: 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)

piperidin-3-ol

Uma mistura de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (2,26 g, 9,88 mmol), piperidin-3-ol (1,0 g, 9,88 mmol), K_2CO_3 (6,8 g, 49,43 mmol) DMF (30 ml) foi aquecida sob microondas em 153°C por 120 min para dar o composto título bruto após o processamento usual. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 98:2).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,04 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 3H), 2,40-2,90 (m, 3H), 3,45 (Br. s, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 83: Metil éster de ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-8-carboxílico

A uma mistura de de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (0,2 g, 0,88 mmol) e metil éster de ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxílico (0,14 g, 0,88 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado K_2CO_3 (0,61 g, 4,41 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob microondas em 140°C por 10 min. Água foi então adicionada e a mistura foi extraída com DCM (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (DCM/MeOH, 95:5).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,70-2,90 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,85 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,18 (d, 1H).

EXEMPLO 84: [2-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il]metanol

A uma suspensão de $LiAlH_4$ (0,20 g, 5,44 mmol) em THF

seco (10 ml) foi adicionado metil éster de ácido 2-(2,3-dihidrobenzo-[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxílico (0,18 g, 0,54 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob microondas em 80°C por 10 min. Água (10 ml) foi lentamente adicionada sob resfriamento seguido pela extração com EtOAc (3 x 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e o filtrado foi evaporado para dar o composto título, que foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/heptano, 50:50).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,70-2,90 (m, 6H), 3,66 (m, 2H), 4,00 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,44 (q, 1H), 5,01 (t, 1H), 6,84 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,16 (d, 1H).

EXEMPLO 85: Etil éster de ácido (S)-1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico

Etil éster de ácido 3-metilpiperidina-3-carboxílico

Etil-5-cloro-2-ciano-2-metilpentanoate (DE 31 39 301 Al) (10,43 g, 51,2 mmol), hidrato de PtO₂ (1,16 g) e HCl concentrado (12,5 ml) em EtOH absoluto (125 ml) foram agitados e aquecidos em 40°C sob hidrogênio em pressão normal por 2 h. A solução resfriada foi filtrada. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em EtOH absoluto (125 ml). A solução foi resfriada com um banho de gelo-água e trietilamina (9,8 g, 96,8 mmol) foi adicionada. Após a adição a mistura foi agitada em TA por 16 h sob atmosfera de nitrogênio. O solvente e trietilamina foram evaporados, e o resíduo foi dissolvido em DCM (100 ml) e extraído com HCl 1M (3 x 100 ml). Após ter separado as

camadas, gelo (150 g) e NaOH 5 M (100 ml) foram adicionados à camada aquosa, que foi então extraída com DCM (3 x 60 ml). Os extratos combinados foram secos, filtrados e evaporados à secura seguido pela destilação a vácuo (pe. 62-65°C/0,2 kPa) para dar 6,0 g do composto título como um líquido incolor.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,09 (s, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,33-1,57 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 4,17 (m, 2H).

10 **Etil éster de ácido (S)-3-metil-piperidina-3-carboxílico**

O composto título foi resolvido do racemato acima de acordo com o método descrito em *Org. Lett.*, 7 (2005) 55.

15 **Etil éster de ácido (S)-1-((R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico**

Cloreto de (R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil (6,05 g, 30,5 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado a uma mistura agitada de etil éster de ácido (S)-3-metil-piperidina-3-carboxílico (5,0 g, 29,2 mmol), DIPEA (5,5 ml, 31,7 mmol) e DCM (30 ml), previamente resfriada a 5°C. O banho de resfriamento foi removido e a agitação continuada em TA por 1 h. A mistura de reação foi lavada duas vezes com HCl 1M, duas vezes com NaHCO_3 aq. saturado e duas vezes com água e seco com Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado para dar 9,66 g do composto título.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,05-1,75 (m, 9H), 1,85-2,15 (m, 1H), 2,75-3,18 (m, 1H), 3,35-3,78 (m, 2H), 3,95-4,25 (m, 4H), 4,25-4,37 (m, 1H), 5,15-5,50 (m, 1H), 6,75-6,95 (m, 4H).

30 **EXEMPLO 86: (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-**

2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxilato de lítio

Etil éster de ácido (S)-1-((R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (512 mg, 1,60 mmol), hidróxido de lítio 1M (4,81 ml, 4,81 mmol) e solução de THF:H₂O (9:1) (5ml) foram aquecidos sob microondas em 100°C por 26 h. A mistura foi filtrada e evaporada à securo. O resíduo foi dissolvido em água e lavado duas vezes com EtOAc e a fase aquosa foi evaporada à securo para dar 353 mg do composto título.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,98 (s, 3H), 1,06-1,16 (m, 1H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,50 - 1,61 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,30-4,37 (dd, 1H, J = 2,4, 11,2 Hz), 6,76-6,86 (m, 4H).

EXEMPLO 87: { (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}metanol

Uma mistura de etil éster de ácido (S)-1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (27,7 g, 83,1 mmol) e THF (150 ml) foi adicionado a um mistura resfriada (0°C) de THF seco (150 ml) e LiAlH₄ (10 g, 264 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 2 h, após foi resfriada à TA e água foi adicionada. A mistura foi extraída duas vezes com EtOAc e seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado para dar 21,93 g do composto título.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,93 (s, 3H), δ 1,14-1,21 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,23-4,31 (m, 2H), 6,76-6,82 (m, 4H).

EXEMPLO 88: 2-{ (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]

dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol

Uma mistura de {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}-metanol (5,12 g, 18,5 mmol), NaOH 50% (125 ml) e brometo de tetrabutílamônio (0,585 g, 1,8 mmol) foram agitados em TA por 15 min e então aquecidos até 60°C. 2-(2-Bromoetóxi)tetrahidropirano (11,3 g, 54,0 mmol) foi adicionado à mistura de reação em 60°C durante 2 h. Após a adição a mistura de reação foi agitada em 60°C por 5 h. A mistura de reação foi resfriada à TA e salmoura e água foram adicionadas. A mistura de reação foi extraída três vezes com tolueno. As fases de tolueno foram combinadas e lavadas duas vezes com água e uma vez com salmoura, secas (Na₂SO₄) e evaporadas para dar (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-[2-(tetra-hidropiran-2-ilóxi)etóximetil]piperidina. Para remover o grupo THP, este composto foi agitado em água (100 ml) e HCl conc. (10 ml) em TA por 3 h. A mistura de reação foi lavada duas vezes com tolueno e pH da fase de água foi ajustado a 11-12 com NaOH. A fase alcalina foi extraída duas vezes com tolueno. Os extratos combinados foram lavados duas vezes com água e uma vez com salmoura e secos (Na₂SO₄). O tolueno foi evaporado e EtOAc foi adicionado ao resíduo. EtOAc foi evaporado para dar 4,74 g do composto título bruto. Uma mistura do composto título bruto (4,6 g, 14,3 mmol), EtOAc (50 ml) e ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico (5,53 g, 14,3 mmol) foi agitada em 60°C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada à TA e agitada por algumas horas. O precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc e seco sob vácuo em 80°C. O produto bruto (8,9 g, 12,6 mmol) foi recristalizado de IPA (90 ml) para dar 7,5 g de sal de

tartrato de di-p-toluoil-L- de 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-ilmetóxi}etanol. Este sal foi agitado em EtOAc (50 ml) e água (50 ml). O pH da mistura foi ajustado a 9 (1 M NaOH) e a agitação foi continuada em TA por 30 min. As fases foram separadas e a fase de água foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄) e evaporadas para dar 3,4 g do composto título puro.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,11-1,18 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 2,09-2,62 (m, 7H), 3,27-3,29 (d, 1H), 3,44-3,46 (d, 1H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,69 - 3,72 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,24-4,33 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 4H).

EXEMPLO 89: D-tartrato de 2-{(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol

Uma mistura de 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol (3,1 g, 9,6 mmol) e acetona (30 ml) foi aquecida a 50°C e ácido D-tartárico (1,45 g, 9,7 mmol) foi adicionado em porções pequenas em 50°C. A mistura de reação foi refluxada por 1 h, após foi resfriada à TA e o solvente foi evaporado. O resíduo foi seco sob vácuo em 40°C para dar 4,17 g do sal título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,99 (s, 3H), 1,20-1,32 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,35-2,60 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,90-3,31 (m, 4H), 3,56 - 3,59 (m, 3H), 3,70-3,74 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,56-4,57 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 4H).

EXEMPLO 90: (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-

2-il)metil]-3-(2-metóxi-etóxi-metil)-3-metilpiperidina

Preparado de {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}-metanol usando o procedimento para a preparação de 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-metil)-3-metóxi-metil-3-metilpiperidina exceto que 1-bromo-2-metóxi-etano foi usado em vez de iodeto de metila.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 0,98-1,75 (m, 7H), 2,10-2,60 (m, 5H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,98 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 91: (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetóxi-metil)piperidina

Preparado [(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}-metanol como descrito para 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-metil)-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetóxi-metil)piperidina.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 2,10 (dd, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,52 (m, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,81 (q, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EXEMPLO 92: Metil éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-il-metil metanosulfônico

Uma mistura de 3-{(R)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}-fenol (1,05 g, 3,79 mmol) e trietilamina (212 µl, 0,585 g, 5,78 mmol) em DCM foi resfriada a 0°C e cloreto de metanosulfonila (448 µl, 0,66 g, 5,78 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado. A mistura

foi agitada em TA por 2 h. A mistura de reação foi resfriada com água e lavada duas vezes com NaHCO₃ aq. saturado. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) e evaporada a seco para dar 1,048 g do composto título.

5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,02 (s, 3H), 1,15-1,32 (m, 1H), 1,45-1,74 (m, 3H), 2,03-2,40 (m, 2H), 2,41-2,83 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,93-4,39 (m, 5H), 6,80-6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 93: Éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil} tioacético
10

Uma mistura de éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil metanosulfônico (927 mg, 2,61 mmol), ácido tioacético (373 µl, 399 mg, 5,24 mmol) e K₂CO₃ (721 mg, 5,22 mmol) em DMF (35 ml) foi aquecida em 95°C por 10 h. A
15 mistura foi evaporada à securo, dissolvida em DCM e lavada duas vezes com NaHCO₃ aq. saturado. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e evaporada à securo para dar 794 mg do composto título.

20 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,91 (s, 3H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,50-1,67 (m, 2H), 2,01-2,64 (m, 9H), 2,93-3,10 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,18-4,38 (m, 2H), 6,78 - 6,90 (m, 4H).

EXEMPLO 94: 2-{(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil-sulfanil} etanol
25

MeOH seco (1 ml) foi adicionado a NaOH (35 mg, 0,88 mmol) e a suspensão foi adicionada a um éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil} tioacético seco ao forno (141 mg,
30

0,42 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada em TA por 1 h. 2-Cloroetanol (59 µl, 71 mg, 0,88 mmol) em DMF seco (2 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em TA por 30 min. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada duas vezes com NaHCO₃ aq. saturado. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e evaporadas à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 17 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,19-1,29 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,48-2,82 (m, 8H), 3,67-3,80 (m, 2H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 6,79-6,89 (m, 4H).

EXEMPLO 95: Terc-butil éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}acético

A uma solução agitada de {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il} metanol (0,516 g, 1,8 mmol) em tolueno (4 ml) foi adicionado brometo de tetrabutylamônio (0,12 g) e NaOH 50% (4 ml). A mistura foi agitada em TA por 15 min e terc-butil éster de ácido bromacético (0,53 g) foi adicionado. Após agitação vigorosa em TA durante a noite, a reação foi resfriada pela adição de salmoura (15 ml) e a fase aquosa extraída duas vezes com tolueno. As fases orgânicas combinadas foram extraídas com solução de HCl 1M e a fase aquosa ácida basificada pela adição de NaOH. A extração com tolueno e evaporação renderam para o composto título (0,48 g) como um óleo.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,91 (s, 3H), 1,05-1,11 (m, 1H),

1,42 (s, 9H), 1,45-1,52 (d, 2H), 2,14 (d, 1H), 2,30 (d, 2H),
2,45-2,54 (m, 4H), 3,31 (dd, 2H), 3,90-3,99 (m, 3H), 4,25-
4,31 (m, 2H), 6,79-6,86 (m, 4H).

EXEMPLO 96: { (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]
5 dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il-metóxi}acetato de
sódio

A uma solução de terc-butil éster de ácido {(S)-1-
[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-
metilpiperidin-3-ilmetóxi} acético (0,92 g, 2,11 mmol) em
10 DCM (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (10 ml).
A mistura foi agitada em TA durante a noite, após foi
evaporada à secura. Água foi adicionada ao resíduo e a
solução foi tornada básica pela adição de NaOH aq. A fase
aquosa alcalina foi extraída diversas vezes com DCM e as
15 camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ e
evaporadas. O resíduo bruto foi triturado com IPA para
render o composto título (0,49 g) como um sólido branco.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,91 (s, 3H), 1,04-1,09 (m, 1H),
1,36-1,41 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,36 (s, 2H),
20 2,48 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,54 (dd, 2H),
3,95 (dd, 1H), 4,25-4,31 (m, 2H), 6,82-6,84 (m, 4H).

EXEMPLO 97: 2-[(S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo
[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il-metóxi]etanol

Etil éster de ácido (S)-1-benzil-3-metilpiperidina-3-
25 carboxílico

Etil éster de ácido (S)-3-metilpiperidina-3-
carboxílico (1,16 g, 6,8 mmol), cloreto de benzila (0,82 ml,
7,1 mmol), K₂CO₃ (1,22 g, 8,8 mmol) e KI (0,056 g) foram
agitados e aquecidos em DMF (50 ml) por 2,5 h. A solução
30 resfriada foi derramada em água e extraída com EtOAc (3 x

50 ml). Os extratos combinados foram lavados diversas vezes com água e finalmente com salmoura. A secagem, filtração e evaporação do solvente deram 1,64 g do composto alvo como um óleo amarelado.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,12 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, J= 7 Hz), 1,15-2,15 (m, 6 H), 2,60 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,40 (d, J_{AB}= 13,5 Hz, 1H), 3,53 (d, J_{AB}= 13,5 Hz, 1H), 4,15 (def q, J = 7 Hz, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H).

(S)-(1-Benzil-3-metilpiperidin-3-il)metanol

Etil éster de ácido (S)-1-benzil-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1,64 g, 6,3 mmol) em THF seco (20 ml) foi lentamente adicionado a uma suspensão agitada de LiAlH₄ (0,71 g, 18,8 mmol) em THF seco (20 ml) sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição a mistura foi refluxada por 1,5 h.

A solução foi resfriada com um banho de gelo, agitada vigorosamente e NaOH 2,5M foi adicionado cuidadosamente gota a gota até que nenhuma reação ocorra e um precipitado branco fosse formado. O solvente foi decantado e o sólido lavado com EtOAc (2 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas à secura para dar 1,29 g do produto de álcool como um pó branco.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,74 (s, 3H), 1,20-2,15 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,56 (d, J_{AB}= 10,4 Hz, 1H), 3,61 (d, J_{AB}= 10,4 Hz, 1H), 5,05 (br s, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H).

(S)-1-Benzil-3-metil-3-[2(tetrahidropiran-2-ilóxi)etóximetil]piperidina

(S)-(1-Benzil-3-metilpiperidin-3-il)metanol (1,29 g, 5,9 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (0,19 g, 0,59 mmol) foram agitados em NaOH 50% (40 ml) por 15 min. A mistura

foi então aquecida a 60°C e 2-(2-bromoetóxi) tetrahidropirano (2,7 ml, 17,7 mmol) foi lentamente adicionado (2 h) de um funil gotejando. A agitação foi então continuada por 4 h em 60°C. Água (40 ml) e salmoura (20 ml) foram adicionadas à mistura resfriada, que foi extraída com tolueno (3 x 50 ml). Os extratos combinados foram lavados duas vezes com água e salmoura, secos, filtrados e evaporados para dar 3,0 g da mistura de produto bruto, que foi submetida à cromatografia flash em sílica. Eluição com heptano/EtOAc (80:20) deu 1,14 g do composto título como um óleo incolor.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,45-2,40 (m, 13H), 3,25-3,62 (m, 8H), 3,78-3,92 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H). O espectro de ^{13}C NMR mostrou vários sinais duplicados (mistura de diastereoisômeros de THP).

(S)-3-Metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etóximetil]piperidina

(S)-1-Benzil-3-metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etóximetil]piperidina (1,14 g, 3,3 mmol) em MeOH (11 ml) foi adicionado a uma suspensão de Pd/C (0,23 g) em MeOH (11 ml), seguido pelo formato de amônio (1,03 g, 16,4 mmol). A mistura foi refluxada por 2 h, após foi resfriada e filtrada através de Celite. O catalisador foi lavado com DCM e as fases orgânicas combinadas foram evaporadas à secura. Ao resíduo foi adicionada salmoura (15 ml) e a solução foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos foram combinados, secos, filtrados e evaporados para render 0,71 g do produto debenzilado.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3H), 1,22-1,90 (m, 11H),

2,51 (d, J_{AB} = 10,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J_{AB} = 10,4 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,26 (d, J_{AB} = 9,2 Hz, 1H), 3,33 (d, J_{AB} = 9,2 Hz, 1H), 3,51 (dt, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,80-3,95 (m, 2H), 4,67 (m, 1H). O espectro ^{13}C NMR mostrou vários sinais duplicados (mistura de diastereoisômeros de THP).

1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-3-[(S)-2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etóximetil]piperidina

(S)-3-Metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etóximetil]piperidina (100 mg, 0,39 mmol), éster de ácido (R)-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil metanosulfônico (102 mg, 0,39 mmol), K_2CO_3 (59 mg, 0,43 mmol) e KI (3 mg) foram refluxados em DMF seco (3 ml) por 5 h. Água foi adicionada à mistura resfriada, seguida pela extração com EtOAc (3 x 15 ml). Os extratos foram lavados diversas vezes com água e finalmente com salmoura. Após a secagem e filtração, o solvente foi evaporado para dar 143 mg do produto bruto. Isto foi cromatografado em sílica (heptano/EtOAc, 70:30) para dar 39 mg do composto título como um óleo incolor.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3H), 1,10-1,90 (m, 10H), 2,15-2,60 (m, 6H), 3,28 (d, J_{AB} = 8,8 Hz, 1H), 3,34 (d, J_{AB} = 8,8 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,23 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,65 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 8,4, 8,4 e 3,2 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 9,2 e 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,4 e 5,2 Hz, 1H).

2-[(S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il-metóxi]etanol

O composto obtido acima (39 mg, 0,09 mmol) foi agitado em HCl 1M (0,5 ml) em TA por 2 h. Água (5 ml) foi

adicionada e a mistura foi lavada com tolueno (5 x 5 ml). A camada aquosa foi então tornada básica (pH 10) com Na₂CO₃ aq. e extraída com EtOAc (4 x 5 ml). Secagem, filtração e evaporação do solvente renderam 18 mg do composto título como um óleo incolor.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,10-1,65 (m, 4H), 2,05-2,70 (m, 7H), 3,27 (d, J_{AB} = 8,8 Hz, 1H), 3,46 (d, J_{AB} = 8,8 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,53 (ddd, J = 8,4, 8,4 e 2,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,2 e 3,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8 e 5,2 Hz, 1H).

EXEMPLO 98: Etil éster de ácido 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico

A uma solução fria (-78°C) de etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico (300 mg, 0,98 mmol) foi adicionado LDA 2M (0,59 ml, 1,08 mmol). A mistura foi agitada por 15 minutos. N-fluorobenzenosulfonimida (341 mg, 1,08 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 20 min. A reação foi resfriada com solução de NH₄Cl sat. O solvente foi evaporado e a mistura aquosa restante foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram selecionadas, secas, concentradas e absorvidas em sílica. A cromatografia flash (heptano/EtOAc) deu 160 do composto título como uma mistura de diastereoisômeros.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,29-1,33 (m, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,84-2,02 (m, 3H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,64-3,08 (m, 5H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,19-4,36 (m, 4H), 6,78-6,93 (m, 4H).

EXEMPLO 99: [1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidin-3-il]metanol

Metil éster de ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico (145 mg, 0,45 mmol) foi dissolvido em THF seco (4 ml), resfriado a -20°C e tratados com o LiAlH₄ (34 mg, 0,90 mmol) por 3 h. Água (1 ml), NaOH 1M (1 ml) e novamente água (1 ml) foram adicionados. A mistura foi filtrada, concentrada e extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas foram selecionadas e purificadas por cromatografia flash (gradiente de DCM/MeOH) para dar 103 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,56-1,89 (m, 5H), 2,05 (s, Br, 1 H), 2,45-2,83 (m, 6H), 3,65 - 3,80 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 2H), 6,81-6,96 (m, 4H).

EXEMPLO 100: Etil éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico

1-[5-Fluoro-2-((R)-1-(oxiranilmetóxi)-fenil)-etanona

Uma mistura de 5'-fluoro-2'-hidróxiacetofenona (2,04 g, 13,25 mmol), tosilato de (2R)-(-)-glicidila (2,75 g, 12,05 mmol), carbonato de potássio (2,16 g, 15,66 mmol), e N,N-dimetil formamida (20 ml) foi aquecida a 60°C. Após 6 horas a mistura de reação foi resfriada, água (20 ml) e acetato de etila (20 ml) foram adicionados e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi recuperada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica e os extratos de acetato de etila foram combinados e lavados duas vezes com água e evaporados à secura. O produto bruto foi cristalizado de 2-propanol para render 1,91 g (76%) do composto título puro.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,65 (s, 3H), 2,75-2,77 (m, 1H), 2,93-2,95 (t, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H),

4,35-4,39 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H),
7,44-7,47 (m, 1H).

Éster de ácido (R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil tolueno-4-sulfônico

5 3-Cloroperoxibenzóico (4,19 g, 17,00 mmol) foi adicionado em pequenas porções a 1-[5-fluoro-2-((R)-1-oxiranimetóxi)-fenil]etanona (2,55 g, 12,13 mmol) em diclorometano (13 ml) e a mistura de reação foi refluxada por 24 horas. A mistura de reação resfriada foi lavada duas
10 vezes com solução de NaHCO₃ 10%, uma vez com solução de NaOH aq. e evaporada à secura. NaOH 2M (10,9 ml, 21,84 mmol) foi adicionado ao resíduo de evaporação e a mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. A mistura de reação resfriada foi extraída com diclorometano e a camada de
15 diclorometano foi evaporada à secura. Cloreto de p-toluenosulfonil (2,78 g, 14,56 mmol) foi adicionado em porções pequenas ao resíduo de evaporação em piridina (7,5 ml) e a mistura de reação foi agitada em TA. Após 4 horas HCl 1M (7,5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por
20 1 hora em TA. A mistura de reação foi extraída duas vezes com acetato de etila e as camadas combinadas de acetato de etila foram evaporadas à secura. O produto bruto foi cristalizado de 2-propanol para render 2,58 g (63%) do composto título puro.

25 ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,46 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 3H), 4,37-4,42 (m, 1H), 6,49-6,56 (m, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 7,34-7,36 (d, 2H), 7,78-7,80 (d, 2H).

Etil éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico

30 Uma mistura de (S)-etil-3-metilpiperidina-3-

carboxilato (7,23 g, 42,2 mmol), éster de ácido (R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil tolueno-4-sulfônico (15,0 g, 44,3 mmol), carbonato de potássio (6,42 g, 46,4 mmol) e N,N-dimetil formamida (50 ml) foi aquecida a 120°C.

5 Após 4 horas a mistura de reação foi resfriada, água (35 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas combinadas de acetato de etila foram evaporadas à securo. Tolueno (35 ml) foi adicionado ao resíduo de evaporação e a mistura foi extraída duas
10 vezes com HCl 1M. As camadas de água ácida combinadas foram tornadas básicas com NaOH aq. A camada de água básica foi extraída duas vezes com acetato de etila e as camadas combinadas de acetato de etila foram evaporadas à securo para render 10,8 g (76%) do composto título.

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,13 (s, 4H), 1,22-1,25 (t, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 3H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,03-3,06 (d, 1H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,07-4,25 (m, 4H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 1H).

EXEMPLO 101: [(S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidin-3-il]-metanol
20

Etil éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico (5,0 g, 14,8 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) foi adicionado cuidadosamente hidreto de alumínio de lítio
25 (1,125 g, 29,6 mmol) em tetrahidrofurano (40 ml) e agitado em TA por 1 hora. NaOH 2M foi adicionado à mistura de reação até que a mistura de reação estivesse básica e todo excesso de LAH fosse destruído. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado à securo. Tolueno (30 ml) foi
30 adicionado ao resíduo de evaporação e a mistura foi

extraída uma vez com HCl 1M. A camada aquosa ácida foi lavada uma vez com tolueno e tornada básica com NaOH aq. A camada aquosa básica foi extraída duas vezes com acetato de etila e as camadas combinadas de acetato de etila foram evaporadas à secura e secas em vácuo 50°C para render 3,02 g (69%) do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,82 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 2H), 6,51-6,56 (m, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H).

EXEMPLO 102: (S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-piperidina

[(S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidin-3-il]-metanol (2,5 g, 8,5 mmol) em tetrahydrofurano (10 ml) foi lentamente adicionado a uma mistura de hidreto de sódio, 60% em óleo (1,354 g, 33,9 mmol) e tetrahydrofurano (15 ml). A mistura de reação foi aquecida em 60°C por 2 horas após a mistura foi resfriada e iodometano (0,685 ml, 11,0 mmol) em tetrahydrofurano (3 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em TA por 1 hora, água (25 ml) foi adicionada cuidadosamente e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas combinadas de acetato de etila foram evaporadas à secura. Acetato de etila (20 ml) foi adicionado ao resíduo de evaporação e tornado ácido com HCl aq. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi tornada básica com NaOH aq. e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas combinadas de acetato de etila foram evaporadas à secura para render 2,34 g (89%) do composto título.

¹H NMR (DMSO): δ 0,89 (s, 3H), 1,07-1,11 (m, 1H), 1,32-1,39 (m, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,43-2,52 (m, 3H), 3,14-3,19 (d, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,85 - 6,88 (m, 1H).

EXEMPLO 103: (S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-piperidina·HCl

Sal de hidrocloreto foi feito usando a solução de 2-Propanol/HCl 10% (80 ml) que foi lentamente adicionada a (S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-piperidina (11,2 g, 36,2 mmol) em 2-propanol (30 ml). O produto título foi cristalizado de 2-propanol para render 7,7 g (62%) do composto título puro. O filtrado foi recuperado e recristalizado para render 2,7 g (22%) do composto título puro (rendimento total 84%).

¹H NMR (DMSO): δ 0,91 & 1,19 (s, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,77-3,02 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,22-3,51 (m, 7H), 3,59-3,72 (m, 1H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 5,00-5,04 & 5,14-5,18 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 10,29 & 10,80 (bs, 1H).

EXEMPLO 104: (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metóximetil-3-metil-piperidina

Uma mistura {(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-il}metanol (134 mg, 0,48 mmol), brometo de tetrabutylamônio (0,031 mg, 0,10 mmol) e solução de NaOH 50% (2 ml) em tolueno (2 ml) foram agitados em temperatura ambiente por 15 min. Iodeto de metila (0,24 ml, 3,86 mmol) foi adicionado gota a gota e a

mistura foi agitada por 6 h 45 min. NaCl saturado, água e EtOAc foram adicionados e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e NaCl saturado.

5 A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada à secura. O produto bruto foi purificado com cromatografia flash usando o gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar 27 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3H), 1,10-1,30 (m, 2H),
 10 1,35-1,45. (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 1H), 2,15-2,41 (m, 3H),
 2,44-2,54 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 2H),
 3,33 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,32-
 4,38 (m, 1H), 6,79-6,90 (m, 4H).

**EXEMPLO 105: 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]
 15 dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}-fenilamina**

Uma mistura de éster de ácido 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}-fenil trifluoro-metanosulfônico (1,039 g, 2,27 mmol), carbonato de cézio (1,036 g, 3,18 mmol), acetato de paládio (0,015,
 20 0,068 mmol), (R)-(+)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil (0,064 g, 0,102 mmol) e benzofenona imina (0,457 ml, 2,73 mmol) em tetrahidrofurano seco (6 ml) foi aquecida em um reator de microonda em 80°C por 10 horas. A mistura foi filtrada e evaporada à secura. O produto bruto foi
 25 purificado por cromatografia flash usando um gradiente de heptano e EtOAc como eluente. O resíduo na evaporação foi dissolvido em metanol seco, acetato de sódio (0,54 g, 6,55 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,36 g, 5,24 mmol) foram adicionados e a mistura foram agitada em temperatura
 30 ambiente por 1,5 h. A mistura foi evaporada à secura,

dissolvida em EtOAc e lavada com Na₂CO₃ 1M. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando gradiente de heptano e EtOAc como eluente para dar
5 151 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,37-1,50 (m, 1H) 1,64-1,81 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,61 (s (amplo), 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H),
10 6,51-6,58 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 6,76-6,90 (m, 4H), 7,09 (t, 1H).

EXEMPLO 106: Oxalato de (R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol

A um solução quente (70°C) de (R*)-3-{1[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (10
15 g, 30,7 mmol) em álcool isopropílico seco (75 ml) uma solução aquecida (70°C) de ácido oxálico (2,77 g, 30,7 mmol) em álcool isopropílico seco (25 ml) foi adicionada. A precipitação ocorreu e a mistura foi aquecida até 80°C.
20 Após uma hora de agitação foi lentamente resfriada à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi resfriada a 0°C, agitada por duas horas e o precipitado foi filtrado para dar 11,76 g do sal desejado.

¹H NMR (MeOD): δ 1,73-1,82 (m, 1H), 1,93-2,10 (m, 3H),
25 3,05-3,24 (m, 3H), 3,30-3,48 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 3H), 6,82-6,91 (m, 4H), 7,16 (t, 1H).

EXEMPLO 107: (S)-2-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ol

30 **(S)-4-((2,6-Dimetóxifenóxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-**

dioxolano

Uma mistura de 2,6-dimetóxfenol (2,00 g, 12,97 mmol),
 (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-ilmetil p-
 toluenosulfonato (3,72 g, 12,97 mmol), e NaH (60% de
 5 dispersão em óleo mineral, 0,86 g, 21,50 mmol) em N,N-
 dimetilformamida (55 ml) foram agitados em +25°C por 30 min,
 e +150°C por 4,5 H. A mistura de reação foi resfriada, água
 (50 ml) e éter dietílico (40 ml) foram adicionados e as
 camadas foram separadas. A fase orgânica foi recuperada e a
 10 camada aquosa foi extraída duas vezes com éter dietílico. A
 fase orgânica e os extratos de éter dietílico foram
 combinados e lavados cinco vezes com água e solução
 saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica combinada foi
 seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada à secura para dar 2,91
 15 g do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,82-
 3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,12-4,18 (m,
 2H), 4,42-4,48 (m, 1H), 6,56-6,58 (d, 2 H), 6,97-7,02 (tr,
 1H).

20 **(R)-3-(2,6-Dimetóxfifenóxi)propano-1,2-diol**

Uma mistura de (S)-4-((2,6-dimetóxfifenóxi)metil)-2,2-
 dimetil-1,3-dioxolano (2,91 g, 10,85 mmol) e Amberlyst 15®
 (1,60 g) em metanol (30 ml) foi agitada por 5 dias. A
 mistura foi filtrada e evaporada à secura para dar 2,26 g
 25 do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,70-3,75 (m, 2H), 3,87 (s, 6H),
 3,94-3,96 (m, 2H), 4,23-4,25 (m, 1H), 6,58-6,60 (d, 2 H),
 7,00-7,04 (tr, 1H).

30 **Éster de ácido (S)-3-(2,6-dimetóxi-fenóxi)-2-
 metanosulfonilóxi-propil metanosulfônico**

(R)-3-(2,6-Dimetóxi-fenóxi)-propano-1,2-diol, (2,26 g, 9,90 mmol) em diclorometano (20 ml) foi resfriado a 0°C e agitado sob atmosfera de nitrogênio. Trietil amina (2,94 g, 29,00 mmol) foi adicionada em 15 min. Cloreto de ácido metanosulfônico (2,61 g, 21,80 mmol) foi adicionado, e a
 5 mistura foi agitada em +25°C por 3 h. Diclorometano (20 ml) e solução de NaHSO₄ 1M (10 ml) foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com solução de NaHSO₄ 1M (10 ml), água (10 ml) e solução de
 10 cloreto de sódio saturada (10 ml), seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada à secura para dar 3,08 g do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,10 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,20-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,66-4,69 (m, 1H), 5,14-5,16 (m, 1H), 6,56-6,59 (d, 2 H), 7,01-7,05 (tr, 1H).
 15

Éster de ácido (S)-3-(2,6-dihidróxi-fenóxi)-2-metanosulfonilóxi-propil metanosulfônico

Éster de ácido (S)-3-(2,6-dimetóxi-fenóxi)-2-metanosulfonilóxi-propil metanosulfônico (3,08 g, 8,00 mmol)
 20 em diclorometano (40 ml) foi resfriado a 0°C e agitado sob atmosfera de nitrogênio. Tribrometo de boro (solução 1M em diclorometano, 18 ml, 18 mmol) foi adicionado em 15 min. A mistura agitada em +25°C por 4 h, e derramada sobre a mistura de gelo (10 g) e água (15 ml), e as camadas foram
 25 separadas. A fase orgânica foi recuperada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano (15 ml). A fase orgânica e extratos de diclorometano foram combinados e lavados com água (15 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (15 ml). A fase orgânica combinada foi seca (Na₂SO₄),
 30 filtrada e evaporada à secura para dar 2,53 g do composto

título.

^1H NMR (DMSO): δ 3,24 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,58-4,60 (m, 2H), 5,14-5,19 (m, 1H), 6,31-6,33 (d, 2H), 6,67-6,71 (tr, 1H), 9,20 (s, 3H).

5 **Éster de ácido (R)-5-hidróxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico**

Uma mistura de éster de ácido (S)-3-(2,6-dihidróxi-fenóxi)-2-metanosulfonilóxi-propil metanosulfônico (253 g, 7,10 mmol) e carbonato de potássio (1,14 g, 8,30 mmol) em
10 acetona (30 ml) foi refluxada sob atmosfera de nitrogênio por 3,5 h. A mistura de reação foi resfriada, filtrada e evaporada à securo. O produto bruto foi purificado com cromatografia flash usando diclorometano e acetato de etila como eluente para dar 0,75 g do composto título.

15 ^1H NMR (DMSO): δ 3,24 (s, 3H), 3,99-4,03 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 2H), 6,35-6,41 (m, 2H), 6,61-6,65 (tr, 1H), 9,22 (s, 1H).

Éster de ácido (R)-5-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico

20 Uma mistura de éster de ácido (R)-5-hidróxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico (0,6 g, 1,69 mmol), brometo de benzila (0,4 g, 2,30 mmol) e carbonato de potássio (1,14 g, 8,30 mmol) em acetona (30 ml) foi refluxada sob atmosfera de nitrogênio por 5 h. O
25 produto bruto foi cristalizado de 2-propanol para render 8,8 mg do composto título puro.

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,06 (s, 3H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,35-4,38 (dd, 1H), 4,43-4,46 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 6,54-6,56 (d, 2H), 6,73-6,77 (tr, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H).

3-[(R*)-1-((S)-5-Benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

Uma mistura de sal de hidrocloreto de (R*)-3-(piperidin-3-il)-fenol (240 mg, 1,12 mmol) e bicarbonato de sódio em N,N-dimetilformamida (3 ml) foram agitados em +120°C sob atmosfera de nitrogênio. A esta mistura, uma mistura de éster de ácido de (R)-5-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico (390 mg, 1,11 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 ml) foi adicionada, e agitada em +130°C por 3,5 h. A mistura de reação foi resfriada, água (20 ml) e acetato de etila (15 ml) foram adicionados e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi recuperada e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica e extratos de acetato de etila foram combinados e lavados cinco vezes com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica combinada foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada à secura. O produto bruto foi purificado com cromatografia flash usando heptano e acetato de etila como eluente para dar 160 mg do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,42-1,46 (m, 1H), 1,72-1,74 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,14-2,19 (q, 2H), 2,63-2,82 (m, 3 H), 2,91-2,94 (d, 1H), 3,03-3,06 (d, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,31-4,34 (q, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 6,45-6,53 (m, 2 H), 6,66-6,72 (m, 3H), 6,79-6,81 (d, 1H), 7,14-7,18 (tr, 3H), 7,26-7,44 (m, 5H).

(S)-2-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ol

Uma mistura de 3-[(R*)-1-((S)-5-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol (84 mg,

0,19 mmol) e paládio-em-carbono (60 mg) em acetato de etila (10 ml) foram agitados e hidrogenados por 6 h. A mistura de reação foi filtrada e lavada com acetato de etila (10 ml), e evaporada à secura. O produto bruto foi purificado com cromatografia flash usando diclorometano e metanol como eluente para dar 65 mg do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40-1,49 (m, 1H), 1,76-1,77 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,97-3,00 (d, 1H), 3,11-3,13 (d, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,32-4,39 (m, 2H), 6,34-6,41 (d, 1 H), 6,50-6,52 (d, 1H), 6,67-6,72 (m, 5H), 6,77-6,79 (d, 1H), 7,15-7,19 (tr, 1H).

EXEMPLO 108: 1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metóxi-fenil)-pirrolidina

(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol

Ácido (R)-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (27,9 mmol, 5,02 g) foi dissolvido em THF seco (30 ml). LiAlH_4 (56,9 mmol, 2,16 g) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 70 minutos. Após resfriar, a reação foi resfriada com água e NaOH 1M. A mistura foi filtrada através de Celite e evaporada à secura. Isto deu 4,3 g do composto título.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,81-3,95 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), ácido de 6,83-6,93 (m, 4H).

Éster de ácido (R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil tolueno-4-sulfônico

(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol

(24,1 mmol, 4,0 g), trietilamina (24,3 mmol, 3,42 ml) e DCM (50 ml) foram misturados e agitados em um banho de gelo. Cloreto de p-toluenosulfonila (24,3 mmol, 4,63 g) em DCM (10 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada

durante a noite em TA e lavada com água. A fase orgânica foi evaporada à secura. O produto bruto foi dissolvido em THF (10 ml) e tratado com NaOH 1M (2 ml) por 10 minutos. A água (100 ml) foi adicionada. A solução aquosa foi extraída com EtOAc, a fase orgânica foi seca e evaporada à secura. A cromatografia flash, usando heptano/EtOAc como eluente deu 7,66 g do produto desejado.

¹H NMR (DMSO): δ 2,42 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,17-4,29 (m, 2H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 6,75-6,86 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metóxi-fenil)-pirrolidina

Éster de ácido (R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil tolueno-4-sulfônico (0,156 mmol), 3-(2-metóxi-fenil) pirrolidina·HCl (1,55 mmol, 32 mg), K₂CO₃ (0,342 mmol, 47 mg) e acetonitrila (1 ml) foram misturados e aquecidos em um reator de microonda em 120°C por 2,5 h. A mistura de reação foi filtrada e a solução foi absorvida em sílica. A cromatografia flash, usando um gradiente de heptano/EtOAc como eluente, deu 20 mg do composto título.

¹H NMR (MeOD): δ 1,86-1,97 (m, 1H), 2,55-2,56 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 3H), 2,93-3,06 (m, 1H), 3,11-3,23 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 2H), 6,77-6,94 (m, 5H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H).

EXEMPLO 109: (S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluoro-etóximetil)-3-metil-piperidina·HCl

2-{(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-ilmetóxi}-etanol (15,56 mmol,

5,0 g) foi dissolvido em DCM (30 ml) sob proteção de nitrogênio. Peneiras moleculares 4A foram adicionadas. A mistura foi resfriada a 5°C e agitada por 5 minutos. Trifluoreto de dietilaminoenxofre (23,33 mmol, 3,06 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em TA por 4 h. Na₂CO₃ 1M (50 ml) foi adicionado. As fases foram separadas, a fase orgânica foi evaporada à secura. A cromatografia flash deu o produto desejado 1,04 g. Este produto bruto foi tratado com HCl/EtOH e evaporado à secura. O composto título foi cristalizado (1,02 g) de dietiléter.

¹H NMR (DMSO): δ 0,94 (s, 1,5H), 1,19 (s, 1,5H), 1,27-1,39 (m, 1H), 1,40-1,54 (m, 0,5H), 1,61-2,00 (m, 2,5 H), 2,78-3,06 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 3H), 3,40-3,88 (m, 5H), 3,98-4,12 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 4,46-4,69 (m, 2H), 4,89-5,03 (m, 1H), 6,80-6,96 (m, 4H), 9,78 (s, br, 0,5H), 10,34 (s, br, 0,5H)

EXEMPLO 110: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorometóxi-fenil)-piperidina

(R)-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-fluorometóxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona

Aduto de bromofluorometano-piridínio (excesso) foi condensado em um tubo de ensaio. (R)-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona (1,84 mmol, 0,623 g) e K₂CO₃ (3,67 mmol, 0,507 mmol) foram adicionados e o tubo foi selado. Acetonitrila (5 ml) foi adicionada. A reação foi agitada em 120°C por 60 min. Após resfriar, a mistura foi evaporada à secura, coletada em DCM e lavada com água. A fase orgânica foi evaporada à secura. 0,680 g do composto título foi obtido.

¹H NMR (MeOD): δ 1,75-1,98 (m, 3H), 2,63-2,93 (m, 2H),

3,14-3,28 (m, 2H), 4,11-4,31 (m, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H),
4,51-4,60 (m, 1H), 5,07-5,13 (m, 1H), 5,73 (d, 2H), 6,78-
7,09 (m, 7H), 7,29 (t, 1H).

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)

5 **metil]-3-(3-fluorometóxi-fenil)piperidina**

(R)-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-fluorometóxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona (0,13 mmol, 50 mg) foi tratado com BH_3 THF de acordo com o procedimento geral acima. A cromatografia flash deu o composto título.

10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,37-1,49 (m, 1H), 1,59-1,83 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 2H), 5,71 (d, 2H), 6,78-7,04 (m, 7H), 7,22-7,31 (m, 1H).

15 **EXEMPLO 111: Metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico**

Metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

O composto título foi preparado usando 200 mg (1,21 mmol) de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilamina e 0,17 mL (1,21 mmol) de dimetil itaconato de acordo com o procedimento para pirrolidinas substituídas descrito em *J. Org. Chem.* 26 (1961) 1519-1524. A purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, heptano/acetato de etila, 1:2) rendeu o produto puro.

25 ^1H NMR (MeOD , $\text{c}6055$): 2,62-2,73 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,66 (s, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,76-3,96 (m, 3H), 4,26 (dm, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 6,78-6,86 (m, 4H).

30 **Metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-**

2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico

Uma solução contendo 300 mg (1,03 mmol) metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em tetrahidrofurano seco (4 mL) foi resfriado a 0°C sob nitrogênio. Após ter adicionado 4 mL de solução de BH₃-tetrahidrofurano 1M (4,12 mmol), a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 5 h. A decomposição dos complexos de boro foi efetuada por uma adição de 3 mL de metanol e 3 mL de solução de HCl 6M seguida pela agitação da mistura em 40°C por ½ h. Tetrahidrofurano foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de água e o pH da solução foi ajustado a 10 usando solução de Na₂CO₃ 1M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 25 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, e evaporadas à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de heptano/etil, 7:3).

¹H NMR (MeOD, c6363): 2,02-2,13 (m, 2H), 2,61-3,12 (m, 7H), 3,68 (s, 1,5H), 3,68 (s, 1,5H), 3,91 (dd, 1H), 4,25-4,31 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 4H).

EXEMPLO 112: [1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanol

A uma solução contendo 130 mg (0,45 mmol) de metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em tetrahidrofurano seco (4 mL) foi adicionado 68 mg (1,79 mmol) de LiAlH₄. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 21/2 h, e subsequentemente refluxada por 2 h. Após a mistura de reação ter sido resfriada à temperatura ambiente, foi

resfriada com água e NaOH 1M. A solução foi filtrada através de celite e o filtrado foi evaporado à secura. Purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, trietilamina/acetato de etila, 1:99) rendeu o composto
5 título.

^1H NMR (MeOD, c6802): 1,48-1,56 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,31-2,49 (m, 2H), 2,57-2,90 (m, 5H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 6,77-6,85 (m, 4H).

EXEMPLO 113: 2-[1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilmetóxi]-etanol
10

A uma solução contendo 50 mg (0,19 mmol) de [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanol em diclorometano (1,5 mL), 1,5 mL de solução de NaOH aquosa fria (50%, peso/peso) e 6 mg (0,02 mmol) de
15 brometo de terc-butilamônio foram adicionados em 0°C. A mistura de reação foi agitada por 1/2 h em 0°C. Após ter adicionado 28 μL (0,19 mmol) de terc-butilbromoacetato a agitação foi continuada por 3 h em 10°C. A adição subsequente de água (10 mL) e diclorometano (40 mL) foi
20 seguida agitando a mistura por 10 min adicionais em temperatura ambiente. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com 5% NaHCO_3 (1 x 20 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e evaporada à secura. O produto bruto foi seco sob vácuo elevado e redissolvido em
25 tetrahidrofurano seco (4 mL) e reduzido com 15 mg (0,40 mmol) de LiAlH_4 usando o mesmo procedimento que acima. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, metanol/trietilamina/acetato de etil, 1:1:99).

30 ^1H NMR (MeOD, c6936): 1,49-1,58 (m, 1H), 1,93-2,00 (m,

1H), 2,42-2,90 (m, 7H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,51 (t, 2H),
3,65 (t, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 6,77-
6,85 (m, 4H).

**EXEMPLO 114: Metil éster de ácido 1-(2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidina-3-
carboxílico**

A uma solução contendo 80 mg (0,29 mmol) metil éster
de ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-
pirrolidina-3-carboxílico em tetrahydrofurano seco (4,5 mL)
em -78°C sob nitrogênio foi adicionado 0,3 mL (0,58 mmol)
de diisopropilamina de lítio (solução de 2,0 M em
heptano/tetrahydrofurano/etilbenzeno). A mistura de reação
foi agitada em -78°C por 1 h e subsequentemente 0,04 mL
(0,58 mmol) de iodometano foi adicionado. A mistura de
reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente e a
agitação foi continuada por 3h. A reação foi resfriada com
15 mL de solução de NH₄Cl aquosa saturada e o
tetrahydrofurano foi evaporado sob vácuo. Água (50 mL) foi
adicionada e o pH foi ajustado a 10 usando Na₂CO₃ 1M. A
fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL),
e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato
de sódio anidro, filtradas, e evaporadas à secura, e o
resíduo foi seco sob alto vácuo.

¹H NMR (MeOD, c6744): 1,34 (s, 3H), 1,64-1,71 (m, 1H),
2,37-2,44 (m, 1H), 2,51 (dd, 1H), 2,68-2,83 (m, 4H), 3,17
(dd, 1H), 3,68 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,94 (ddd, 1H),
4,24-4,29 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 4H).

**EXEMPLO 115: [1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metanol**

A redução de 84 mg (0,28 mmol) de metil éster de ácido

1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico com 20 mg (0,53 mmol) de LiAlH_4 foi realizada usando o procedimento descrito acima. Purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, metanol/trietilamina/diclorometano, 1:1:99) rendeu o álcool puro desejado.

^1H NMR (MeOD, c6807): 1,10 (s, 3H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,60-2,80 (m, 5H), 3,36 (AB d, 1H), 3,38 (AB d, 1 H), 3,92 (dd, 1H), 4,24-1,29 (m, 2H), 6,73-6,84 (m, 4H).

EXEMPLO 116: 2-[1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-ilmetóxi]-etanol

38 mg (0,14 mmol) de [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metanol foram tratados com 21 μL (0,14 mmol) de terc-butilbromoacetato usando o mesmo procedimento como descrito, por exemplo em 112. Purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, trietilamina/acetato de etila/heptano, 1:10:90) rendeu o intermediário desejado. A redução de 30 mg (0,08 mmol) do intermediário foi realizada com 6 mg (0,16 mmol) de LiAlH_4 usando o mesmo procedimento como descrito, por exemplo em 112. Purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, trietilamina/acetato de etila, 1:99) rendeu o álcool puro desejado.

^1H NMR (MeOD): 1,13 (s, 3H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,64-2,79 (m, 5H), 3,27 (AB d, 1H), 3,32 (AB d, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,67 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 4H).

EXEMPLO 117: 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-

ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-pirrolidina

Uma solução de 56 mg (0,21 mmol) de [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-

metanol em 1,5 ml de tetrahydrofurano foi adicionado a um

5 frasco contendo 58 mg (2,40 mmol) de hidreto de sódio, previamente lavado com heptano sob argônio. A mistura de

reação foi agitada em 60°C por 2 h, resfriada a 0°C seguida gota a gota pela adição de uma solução contendo 16 µl (0,25 mmol) de iodometano em tetrahydrofurano (0,5 ml). A mistura

10 de reação foi permitida aquecer a temperatura ambiente e a

agitação foi continuada por 1/2 h. Água foi lentamente adicionada e tetrahydrofurano foi evaporado e a fase aquosa

foi extraída com diclorometano (3 x 25 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio

15 anidro, filtradas, e evaporadas à secura. A purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila/heptano, 7:13) rendeu o éter metílico puro desejado.

¹H NMR (MeOD, c9843): 1,11 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,55-2,74 (m, 5H), 3,16-
20 3,23 (m, 2H), 3,33 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 3,93 (dd, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 4H).

EXEMPLO 118: 3-[(R)-1-((S)-7-Nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

**(S)-2-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-
25 2,3-dihidro-[1,4]dioxin-5-ol**

4-Nitrobenzeno-1,2-diol (12,9 mmol, 2,0 g) foi dissolvido em DMF seco (15 ml). Carbonato de potássio anidro (15,5 mmol, 2,1 g) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 50°C. Tosilato de (2R)-(-)-glicidila

30 (13,5 mmol, 3,2 g) foi dissolvido em DMF (2 ml) e

adicionado gota a gota em 50°C. A mistura de reação foi aquecida a 120°C para 2h. Após resfriar a mistura foi resfriada com água e filtrada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas duas vezes com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada à secura. Isto deu 2,1 g do composto título como uma mistura de isômero (20/80). A purificação foi feita por cristalizações (CHCl₃ e clorobenzeno) para dar 0,6 g do composto título.

¹H NMR (DMSO): δ 3,62-3,71 (m, 2H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,25-4,47 (m, 1H), 4,47-4,50 (m, 1H), 5,13 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12-7,78 (m, 2H).

Éster de ácido (R)-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil metanosulfônico

(S)-2-[(R*)-3-(3-Hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ol (2,84 mmol, 0,60 g) foi dissolvido em diclorometano seco. Trietilamina (0,43 ml) foi adicionada e a mistura foi resfriada a 0°C. Cloreto de metanosulfonil (2,94 mmol, 0,34g) foi adicionado gota a gota em 0°C. A mistura foi permitida aquecer a TA e agitada durante a noite. A solução de cloreto de hidrogênio 1M (10 ml) foi adicionada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com DCM e as fases orgânicas foram combinadas. A fase orgânica foi extraída com água e salmoura e evaporada à secura. O produto bruto foi purificado por cristalização (EtOH) para dar 0,48 g do composto título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,11 (s, 3H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 4H), 6,69 (d, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H).

3-[(R)-1-((S)-7-Nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-

ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

Éster de ácido (R)-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-2-ilmetil metanosulfônico (0,98 mmol, 0,28 g) foi dissolvido na mistura de DMF (2,8 ml) e acetonitrila (2,8 ml). NaHCO₃ (2,92 mmol, 0,25 g) e hidrocloreto de (R*)-3-(piperidin-3-il)fenol foi adicionado. A mistura foi refluxada por 4h e depois água de resfriamento (15 ml) foi adicionada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A evaporação à secua deu 0,36 g do produto bruto. A cromatografia flash, usando heptano/EtOAc como eluente e cristalização (CHCl₃) deu 83 mg do produto desejado.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,25-1,28 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,92-1,94 (m, 1H), 2,16- 2,25 (m, 2H), 2,61-2,83 (m, 3H), 2,95-3,07 (m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 4,33-4,34 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,94 (s, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H). Como já mencionado acima, os compostos de fórmula I mostram propriedades farmacológicas interessantes, especificamente exibem uma seletividade melhorada para o subtipo de adrenoceptor alfa2C e/ou uma potência melhorada. As referidas propriedades são demonstradas com o teste farmacológico apresentado abaixo.

EXPERIMENTO 1: Determinação de atividade antagônica de alfa2A e alfa2C in vitro

As células de ovário de hamster chinesas (CHO) estavelmente transfectadas com receptores de alfa2A e alfa2C humanos ou alfa2D de roedor (universidade de Turku, Finlândia) foram cotransfectadas com o vetor de expressão pCEP-Gal6 (Molecular Devices, CA, EUA) e as células CHO

estavelmente transfectadas com os receptores alfa2B adrenérgicos humanos e mitochondrialmente com alvo de aequorina (Euroscreen, Bélgica) foram usados neste experimento. As células foram mantidas em 37°C em uma atmosfera de CO₂ 5%/ar 95%. As células foram cultivadas em meio HAM F-12 suplementadas com 10% FCS, 25 mM de HEPES, 100 IU/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 500 µg/ml de geneticina e 240 µg/ml de higromicina B. As células foram subcultivadas duas vezes semanalmente com 0,25% de tripsina e EDTA 1 mM. A razão de subcultura foi 1:5-1:20. O meio de crescimento foi mudado cada 2 ou 3 dias. Todos os reagentes de cultura de célula foram de Gibco. O dia antes do experimento as células foram plaqueadas em placas de 96 poços de fundo claro, parede preta, em uma densidade de 30.000-45.000 células/poço.

O meio de crescimento foi removido e as células foram incubadas com os compostos testes e o reagente de FLIPR Calcium 3 Assay (Molecular Devices, CA, EUA) por 1 h em 37°C no escuro. Os compostos testes (concentrações em células 100 pM - 10 µM) foram dissolvidos em Probenecida-Ringer consistindo de 150 mM de NaCl, 3 mM de KCl, 1,2 mM de MgCl₂, 1 mM de CaCl₂, 5 mM de glicose, 20 mM HEPES e 2,5 mM de probenecida (pH 7,4 ajustado com NaOH 1,0 M). A osmolaridade foi ajustada a 322 miliosmoles com osmometro Osmostat® OM-6020 (DIC Kyoto Daiichi Kagaku Co. Ltd., Japão). As mudanças no cálcio intracelular foram monitoradas usando o fluorímetro de varredura de bancada de FLEXstation com a estação de trabalho de transferência de fluido integrada (Molecular Devices, CA, EUA) e exibidas usando o software SOFTmax PRO versão 3,2. Todas os

experimentos foram realizadas em 37°C. Os compostos testes dissolvidos em Probenecida-Ringer foram aplicados pela estação FLEX no ponto de tempo de 17 s. O valor de IC₅₀ para um composto de teste dado foi determinado das curvas de dose-resposta, que variaram de 0,01 nM a 10 µM. A fim de determinar o antagonismo, as células foram estimuladas com 100 nM de adrenalina ou 200 nM de noradrenaline e os compostos testes foram adicionados às células pelo menos 5 min antes do experimento. Tipicamente, havia quatro replicas em cada concentração e sete níveis de dose diferentes. Por exemplo, se o número de placas das quais os resultados foram obtidos foi três, 84(4*7*3) poços foram assim medidos para construir a relação de dose-resposta. As amostras foram excitadas em 485 nm e a emissão foi detectada em 525 nm com um filtro de limite de 515 nm. O tempo de leitura foi 60 s por poço e o valor de sensibilidade fotomultiplicador foi ajustado a 15. O valor de fluorescência mínimo subtraído do valor máximo para cada poço foi usado nos cálculos. O software SOFTmax PRO versão 3,2 foi usado para analisar os resultados. O ajuste dos resultados dose-resposta de antagonista foi realizado com a equação Hill livre e os valores IC₅₀ foram ajustados com equação Michaelis-Menten em Sigma Plot 8,0.

Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Composto	IC ₅₀ /nM	
	Alfa2A	Alfa2C
Composto de exemplo 2	3780,6	11,4
Composto de exemplo 12	374,1	19,6
Composto de exemplo 18	>10000	69,5
Composto de exemplo 29	4357,3	5,4

Composto de exemplo 48	1470,4	7,4
Composto de exemplo 58	776,2	9,5
Composto de exemplo 61	2874,0	2,4
Composto de exemplo 63	2726,4	0,8
Composto de exemplo 69	1286,2	1,7
Composto de exemplo 71	1154,0	1,1
Composto de exemplo 72	635,4	0,9
Composto de exemplo 74	345,7	7,4
Composto de exemplo 86	8423,6	10,7
Composto de exemplo 89	2141,0	0,6
Composto de exemplo 96	5444,6	4,6

Tabela 1. Atividade antagônica de alfa2A e alfa2C *in vitro*.

Efeitos *in vivo* dos compostos de fórmula I podem ser demonstrados com os testes farmacológicos como descrito em
5 WO 03/082866.

Os compostos de fórmula I exibem atividade antagônica de alfa2C. A presente invenção assim fornece compostos para uso como um medicamento. Os compostos para uso no tratamento de doenças ou condições onde um antagonista de
10 alfa2C é indicado por ser útil são também fornecidos. Além disso, um método para o tratamento de doenças ou condições onde um antagonista de alfa2C é indicado para ser útil é fornecido. No referido método uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I é administrada a um mamífero,
15 por exemplo, humano, em necessidade de tal tratamento. O uso de compostos de fórmula I para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças ou condições onde um antagonista de alfa2C é indicado por ser útil é também fornecido. Em uma modalidade da invenção a doença ou

condição acima mencionada onde um antagonista de alfa_{2C} é indicado por ser útil é um distúrbio mental propagado por estresse, doença de Parkinson, depressão, esquizofrenia, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio obsessivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo ou outras distonias focais, epilepsia de lóbulo temporal com psicose, uma psicose induzida por droga, doença de Huntington, um distúrbio causado por flutuação de níveis de hormônios sexuais, síndrome do pânico, doença de Alzheimer ou deficiência cognitiva suave; por exemplo, um distúrbio mental propagado pelo estresse, doença de Parkinson, depressão, esquizofrenia, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo ou doença de Alzheimer; tal como um distúrbio mental propagado pelo estresse, depressão ou esquizofrenia.

Os exemplos representativos de psicose induzida por droga incluem, mas não são limitados a, psicose causada pelo uso crônico de agentes dopaminérgicos.

Os exemplos representativos dos distúrbios causados pela flutuação dos níveis de hormônios sexuais incluem, mas não são limitados a, síndrome pré-menstrual e ondas de calor.

Os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo, enteralmente, topicamente ou parenteralmente por meio de qualquer formulação farmacêutica útil para a referida administração e compreendendo pelo menos um composto ativo de fórmula I farmacêuticamente em quantidades aceitáveis e eficazes junto com diluentes, veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis

conhecidos na técnica. A fabricação de tais formulações farmacêuticas é conhecida na técnica.

A dose terapêutica a ser dada a um indivíduo em necessidade de tratamento variará dependendo do composto sendo administrado, da espécie, idade e sexo do indivíduo sendo tratado, a condição particular sendo tratada, bem como a rota e o método de administração, e é facilmente determinada por uma pessoa hábil na técnica. Consequentemente, a dosagem típica para a administração oral é de 10 ng/kg a 100 mg/kg por dia e para administração parenteral de 1 ng/kg a 10 mg/kg para um mamífero adulto.

Os compostos da invenção são dados ao indivíduo como tal ou em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, cada um em sua própria composição ou algum ou todos dos ingredientes ativos combinados em uma única composição, e/ou excipientes farmacêuticos apropriados. Os excipientes farmacêuticos apropriados incluem excipientes e auxiliares de formulação convencionalmente usados, tais como preenchedores, aglutinantes, agentes de desintegração, lubrificantes, solventes, agentes formadores de gel, emulsificantes, estabilizantes, corantes e/ou conservantes.

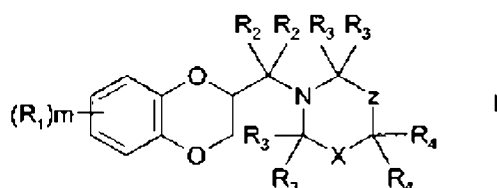
Os compostos da invenção são formulados em formas de dosagem usando métodos de fabricação farmacêuticos geralmente conhecidos. As formas de dosagem podem ser, por exemplo, comprimidos, cápsulas, grânulos, supositórios, emulsões, suspensões ou soluções. Dependendo da rota de administração e da forma galênica, a quantidade do ingrediente ativo em uma formulação pode tipicamente variar entre 0,01% e 100% por peso.

Uma pessoa hábil na técnica apreciará que as

modalidades descritas nesta aplicação podem ser modificadas sem sair do conceito inventivo. Uma pessoa hábil na técnica também compreende que a invenção não é limitada às modalidades particulares divulgadas, mas é pretendida também cobrir as modificações das modalidades que estão dentro do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de possuir a formula I,



em que X é C(R₅)(R₆) ou C(R₇)(R₈);

Z é -[C(R₄)₂]_n- ou uma ligação simples;

10 R₁ é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, halogênio, fenil(C₁-C₆)alcóxi, NO₂,

R₂ é, independentemente em cada ocorrência H

R₃ é, independentemente em cada ocorrência H

15 R₄ é, independentemente em cada ocorrência H, hidróxi, (C₁-C₆)alquil,

R₅ é H;

ou R₄ e R₅ unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam uma ligação entre os átomos de anel de carbono aos quais são unidos;

20 R₆ é fenil não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes R₉;

R₇ é (C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil ou (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-;

25 R₈ é hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₂-C₆)alquenil, halogênio, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₂-C₆)alquenilóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-O-(C₁-C₆)alquil, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₁-C₆)alquil-S-(C₁-C₆)alquil,

30

(C₁-C₆)alquil-(C=O)-S-(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alquil-(O=S=O)-O-(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquil, CN, (R₁₀)₂N-(C₁-C₆)alquil, (R₁₀)₂N-(C=O)-, carbóxi;

5 R₉ é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, halogênio, hidróxi(C₁-C₆)alquil, halo(C₁-C₆)alquil, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi, halo(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquil-(C=O)-O-, hidróxi-(C=O)-(C₁-C₆)alcóxi, CN, (R₁₀)₂N-, ou R₁₁-(O=S=O)-O-;

10 ou R₉ e R₉ unidos aos átomos de anel de carbono adjacentes formam, juntos com os átomos de anel de carbono ao qual são unidos, um anel heterocíclico insaturado de 5 membros condensado contendo 2 heteroátomos selecionados de O em que o referido anel heterocíclico é não substituído;

15 R₁₀ é, independentemente em cada ocorrência H;

R₁₁ é, independentemente em cada ocorrência halo(C₁-C₆)alquil;

m é 0 ou 1 e

n é 1;

20 ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

com as condições que o composto não é 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
25 **caracterizado** pelo fato de que Z é-[C(R₄)]_{2n}-.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Z é uma ligação simples.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das
30 reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R₄ é H.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 , **caracterizado** pelo fato de que m é 0.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que m é 1.

5 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 a 4 ou 6, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi ou halogênio.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 , **caracterizado** pelo fato de que X é
10 $C(R_5)(R_6)$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que:

R_6 é fenil substituído com 1 substituinte R_9 ; e

R_9 é hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, halogênio, hidróxi (C_1-C_6) alcóxi ou $(R_{10})_2N-$.
15

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 , **caracterizado** pelo fato de que X é $C(R_7)(R_8)$.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que R_7 é (C_1-C_6) alquil.
20

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou 10 a 11, **caracterizado** pelo fato de que R_8 é hidróxi (C_1-C_6) alquil, (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil ou hidróxi (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquil.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:
25

X é $C(R_5)(R_6)$ ou $C(R_7)(R_8)$;

Z é $-[C(R_4)_2]_n-$;

R_1 é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, ou
30 halogênio;

R₂ é, independentemente em cada ocorrência H;

R₃ é, independentemente em cada ocorrência H;

R₄ é, independentemente em cada ocorrência H;

R₅ é H;

5 R₆ é fenil não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes R₉;

R₇ é (C₁-C₆)alquil;

R₈ é hidróxi (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi (C₁-C₆)alquil, ou hidróxi (C₁-C₆)alcóxi (C₁-C₆)alquil,

10 R₉ é, independentemente em cada ocorrência hidróxi, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcóxi, halogênio, hidróxi (C₁-C₆)alcóxi ou (R₁₀)₂N-;

R₁₀ é, independentemente em cada ocorrência H;

m é 0 ou 1;

15 n é 1.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-fenil-1,2,3,6-

tetrahidropiridina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-

20 ilmetil)-3-fenilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-

2-ilmetil)-3-(2-metóxifenil)piperidina, 3-(4-clorofenil)-1-

(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina, 1-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-

metóxifenil)piperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-

25 ilmetil)-3-p-tolilpiperidina, 1-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-metóxifenil)

piperidina, 1-(2,3- dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-o-

tolilpiperidina, 4-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-

ilmetil)piperidin-3-il]fenol, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]

30 dioxin-2-ilmetil)-3-(3-fluorofenil)piperidina, 3-[1-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, 2-
 [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-
 il]fenol, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 il)metil]-3-(2-fluorofenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 5 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluorofenil)
 piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 il)metil]-3-(3-fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorofenil)
 piperidina·HCl, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-
 10 2-il)metil]-3-(3-fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-
 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-fluorofenil)
 piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 il)metil]-3-(4-fluorofenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-trifluorometil-
 15 fenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-trifluorometil-
 fenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-
 trifluorometilfenil)piperidina, (S*)-1-[(S)-1-(2,3-
 20 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(4-
 trifluorometilfenil)piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metóxifenil)
 piperidina, (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 il)metil]-3-(3-metóxifenil)piperidina·HCl, (S*)-1-[(S)-1-
 25 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metóxifenil)
 piperidina, (R*)-3-{1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-
 2-il)metil]piperidin-3-il}fenol, (R*)-3-{1-[(S)-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol·HCl,
 (3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]
 30 piperidin-3-il}fenil)metanol, éster de ácido 3-{(5)-1-

[(R*)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenil acético·HCl, 2-(3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenóxi)etanol, 3-(3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenóxi)propan-1-ol, éster de ácido 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}fenil trifluorometanosulfônico, ácido 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenóxi)acético, 3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}-benzonitrila, 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidina, 3-[(R*)-1-((5)-6-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol, (S)-2-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol, 3-[(R*)-1-((S)-7-benzilóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol, (S)-3-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol, 3-[(R*)-1-((S)-8-benzilóxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, (S)-3-[(R*)-3-(3-hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ol, (R*)-3-[1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico, etil éster de ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-carboxílico, [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metilpiperidina, 1-(2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etóximetil-3-
 metilpiperidina, 3-clorometil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]
 dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina, 2-[1-(2,3-dihidrobenzo
 [1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]propan-2-ol,
 5 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(1-metóxi-1-
 metiletil)-3-metilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]
 dioxin-2-ilmetil)-3-hidróximetil-3-metilpiperidin-4-ol,
 éster ácido 1-(2,3dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
 metilpiperidin-3-ilmetil acético, éster de ácido 1-(2,3-
 10 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-
 ilmetil metanosulfônico, [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol, 1-(2,3-dihidrobenzo
 [1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metóximetilpiperidina, 1-
 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetóximetil
 15 -3-metilpiperidina, 1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanona, 1-[1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-
 il]etanol, 3-alilóximetil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-3-etilpiperidina, 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]
 20 dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il-metóxi]etanol, 3-
 alilóximetil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-
 metil-piperidina, etil éster de ácido 3-alil-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico,
 [3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-
 25 3-il]metanol, 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-3-metóximetilpiperidina, 3-alil-1-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etóximetilpiperidina,
 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-3-(2,2,2-
 trifluoroetóximetil)-piperidina, 2-[1-(2,3-dihidrobenzo
 30 [1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi]etanol,

(S)-1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxilato de lítio, {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo

5 [1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}metanol, 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol, 2-{(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi}-etanol D-tartrato, (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo

10 [1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metóxi-etóxi-metil)-3-metilpiperidina, (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetóxi-metil)piperidina, éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-ilmetil metanosulfônico,

15 éster de ácido S-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil} tioacético, 2-{(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil-sulfanil}etanol, terc-butil éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetóxi} acético, {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-

20 metilpiperidin-3-il-metóxi}acetato de sódio, 2-[(S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il-metóxi]etanol, etil éster de ácido 1-

25 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico, [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidin-3-il]metanol, etil éster de ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico, [(S)-1-((S)-7-

30 fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-

piperidin-3-il]-metanol, (S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-
 benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-
 piperidina, (S)-1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]
 dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-piperidina·HCl,
 5 (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-il)metil]-3-
 metóximetil-3-metil-piperidina, 3-((R*)-1-[(S)-1-(2,3-
 dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il)-
 fenilamina, (R*)-3-{1-[(S)-1-(2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxin-
 2-il)metil]piperidin-3-il}fenol oxalato, (S)-2-[(R*)-3-(3-
 10 hidróxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-
 benzo[1,4]dioxin-5-ol, 1-[(S)-1-(2,3-dihidro-
 benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metóxi-fenil)-pirrolidina,
 (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-
 (2-fluoro-etóximetil)-3-metil-piperidina·HCl, (R*)-1-[(S)-
 15 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-
 fluorometóxi-fenil)-piperidina, , metil éster de ácido 1-
 (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-
 pirrolidina-3-carboxílico, [1-(2,3-dihidro-benzo
 [1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metanol, 2-
 20 [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-
 pirrolidin-3-ilmetóxi]-etanol, 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]
 dioxin-2-ilmetil)-3-metóximetil-3-metil-pirrolidina ou 3-
 [(R)-1-((S)-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
 ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol.

25 15. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que é
 para um medicamento.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que é
 30 para uso no tratamento de uma doença ou uma condição em que

um antagonista de alfa2C é indicado por ser útil.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou a condição é um distúrbio mental propagado por estresse, doença de
5 Parkinson, depressão, esquizofrenia, distúrbio de hiperatividade de deficit de atenção, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio obsessivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo ou outras distonias focais, epilepsia de lóbulo temporal com psicose, uma psicose
10 induzida por droga, doença de Huntington, um distúrbio causado por flutuação dos níveis de hormônios sexuais, síndrome do pânico, doença de Alzheimer ou deficiência cognitiva suave.

18. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de
15 que compreende pelo menos um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e um veículo, diluente e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que a
20 composição compreende ainda pelo menos outro ingrediente ativo.