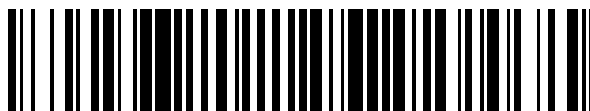


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 215**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2008 E 08787689 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2176252**

54 Título: **Derivados de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetilo como antagonistas de alfa2C para uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y periférico**

30 Prioridad:

20.07.2007 US 950983 P

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

03.10.2014

73 Titular/es:

**ORION CORPORATION (100.0%)
ORIONINTIE 1
02200 ESPOO, FI**

72 Inventor/es:

**DIN BELLE, DAVID;
HOLM, PATRIK;
KARLJALAINEN, ARTO;
TOLVANEN, ARTO;
WOHLFAHRT, GERD y
RUMMAKKO, PETTERI.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 502 215 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetilo como antagonistas de alfa2C para uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y periférico

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)azaciclos 3 sustituidos farmacológicamente activos, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, así como a las composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como antagonistas de alfa2C.

10

Antecedente de la invención

Se sabe y acepta generalmente en la materia que los compuestos que presentan actividad alfa adrenérgica se pueden usar para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y dolencias del sistema periférico y del sistema nervioso central (SNC).

15

Los receptores alfa adrenérgicos se pueden dividir desde el punto de vista farmacológico en adrenoreceptores alfa1 y alfa2, que pueden subdividirse a su vez en subtipos. Tres subtipos codificados genéticamente, denominados adrenoreceptores alfa2A, alfa2B, y alfa2C se han descubierto en seres humanos. Se conoce un cuarto subtipo definido farmacológicamente, denominado adrenoreceptor alfa2D, en algunos otros mamíferos y en roedores. Corresponde a un adrenoreceptor alfa2A definido genéticamente.

20

Los subtipos del adrenoreceptor alfa2 tienen distintas distribuciones tisulares y papeles funcionales. Por ejemplo, mientras que los adrenoreceptores alfa2A se expresan ampliamente en diversos tejidos, los adrenoreceptores alfa2C se concentran en el SNC y parecen tener un papel en la modulación de respuestas conductuales y fisiológicas específicas mediadas por el SNC.

25

Se conocen en la técnica algunos compuestos que no son específicos de ninguno de los subtipos alfa2 anteriormente mencionados y algunos compuestos que son específicos de determinados subtipos alfa2. Por ejemplo, atipamezol, descrito en el documento EP 183492 A 1 (compuesto XV en la página 13) es un antagonista no específico de alfa2. Los compuestos que son antagonistas selectivos del subtipo alfa2C y que son útiles para el tratamiento de enfermedades mentales, por ejemplo, perturbación mental inducida por estrés, se describen en el documento US 5.902.807; Dichos compuestos son, por ejemplo, MK-912 y BAM-1303. Se describen derivados de imidazol que tienen actividad de tipo agonista para los adrenoreceptores alfa2B o 2B/2C en el documento WO 99/28300. Se describen derivados de quinolina útiles como antagonistas de alfa2 en los documentos WO 01/64645 y WO 2004/067513. Se describen derivados de arilquinolizina útiles como antagonistas de alfa2 en el documento WO 03/082866.

30

35

Para poder reducir el riesgo de acontecimientos adversos durante el tratamiento, sería deseable una selectividad potenciada de los antagonistas de alfa2. Por ejemplo, se atribuyen efectos secundarios al uso de antagonistas no selectivos de alfa2, tales como aumentos en la tensión arterial, gasto cardiaco, secreción salival, secreción gastrointestinal, y ansiedad. Sería deseable también un aumento de potencia de los antagonistas de alfa2 para poder reducir la dosis necesaria.

40

45

Como se sabe, los 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)azaciclos 3 sustituidos conocidos, 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, 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, y 1-[1-(6-*terc*-butil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)-etil]-3,5-dimetil-piperidina se han descrito en el documento WO 90102122. El éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico, éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-4-oxo-piperidina-3-carboxílico, éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridina-3-carboxílico, y el éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-4-hidroxi-1,2,5,6-tetrahidro-piridina-3-carboxílico se han descrito en el documento US 4.957.928. 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3A-tetrahidro-isoquinolina y 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3A-tetrahidro-isoquinolina se han descrito en el documento DO 250 930 A1. 2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se ha descrito en J. Org. Chem., 26 (1961) 339. 1-(2,3-Dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina se ha descrito en el documento US 3,644A14. El documento W097/28157 describe novedosos derivados cíclicos de urea de la 4-etil piperidina útiles como antagonistas de receptor alfa 2 adrenérgico.

55

60

Colpaert y col, Drug Development Research 8:361-371 (1986) describe la actividad farmacológica *in vivo* en rata de R₄7243 (N-[1-[2,3-dihidro-1 A-benzodioxin-2-il) metil]-4-piperidinil-metil]-2-benzotiazolamina).

65

anillo heterocíclico condensado saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)- u oxo;

o R₇ y R₈ forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado o de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) u oxo;

R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialqueno(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O) alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-S-, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆) (O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O) alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-N(R₁₀)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), CN, NO₂, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-, (R₁₀)₂N-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)N-(C=O)-alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), carboxi, R₁₁-(O=S=O)- o R₁₁-(O=S=O)-O-;

o R₉ y R₉ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo de fenilo condensado, un anillo carbocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre O y S, donde dicho fenilo, anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-;

R₁₀ es, independientemente en cada caso, H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)- o R₁₁-(O=S=O)-;

R₁₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆) o mono o dialquilamino(C₁-C₆),

m es 0, 1 o 2; y

n es 1 o 2;

o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptable;

con la condición de que el compuesto no sea 1-(7-*terc*-butil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,3-dimetilpiperidina, 1-(6-*terc*-butil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3, 3-dimetilpiperidina, 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-piperidina.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, Z es -[C(R₄)₂]_n-.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, n es 1.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, n es 2.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, Z es un enlace simple.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, R₂ es H.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, R₃ es H.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, R₄ es, independientemente en cada caso, H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), hidroxialqueno(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, hidroxialcoxi(C₁-C₆) alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆); por ejemplo, H.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₄ es, independientemente en cada caso, H, hidroxilo o alquilo(C₁-C₆); por ejemplo, H.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, m es 0.

5

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, m es 1.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, CN, NO₂, NH₂, mono o dialquil(C₁-C₆)amino o carboxi.

10

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, halógeno, fenilalcoxi(C₁-C₆) o NO₂.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno; por ejemplo, hidroxilo o halógeno.

15

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, X es C(R₅)(R₆).

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, R₅ es H.

20

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₅ es hidroxilo.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₄ y R₅ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman un enlace entre los átomos de carbono del anillo al cual se unen.

25

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, R₆ es fenilo no sustituido.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₆ es fenilo sustituido o con 1 o 2 sustituyente(S) R₉;

30

R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alqueno (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialqueno(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O) alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-S-, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆) (O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O) alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-O-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-N-alquilo (R₁OHC₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), CN, NO₂, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-alquilo-(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-, (R₁₀)₂N-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), (R₁)₂N-(C=O)-alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), carboxi, R₁₁-(O=S=O)- o R₁₁-(O=S=O)-O-;

35

40

45

o R₉ y R₉ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo de fenilo condensado, un anillo carbocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre O y S, donde dicho fenilo, anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-.

50

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I,

55

R₆ es fenilo sustituido o con 1 o 2 sustituyente(S) R₉;

R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-O-, hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆), CN, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-(C=O)-, R₁₁-(O=S=O)- o R₁₁-(O=S=O)-O-;

60

o R₉ y R₉ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo heterocíclico condensado insaturado de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados entre O, donde dicho anillo heterocíclico está no sustituido; por ejemplo, R₉ es fenilo sustituido con 1 sustituyente R₉ y R₉ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi(C₁-C₆) o (R₁₀)₂N-.

En otro posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, X es C(R₇)(R₆).

65

En otro posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, R₄ y R₉ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo condensado saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico insaturado que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)- u oxo.

En un posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, R₇ y R₈ forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado o de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) u oxo; por ejemplo, R₇ y R₈ forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) u oxo.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, X es C(R₅)(R₆) o C(R₇)(R₈);
Z es -[C(R₄)₂]_n- o un enlace individual;
R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, fenilalcoxi(C₁-C₆) o NO₂;
R₂ es, independientemente en cada caso, H;
R₃ es, independientemente en cada caso, H;
R₄ es, independientemente en cada caso, H, hidroxilo o alquilo(C₁-C₆);
o R₄ y R₄ unidos ambos al mismo átomo de carbono del anillo forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un grupo -(C=O);
R₅ es H;
o R₄ y R₅ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman un enlace entre los átomos de carbono del anillo al cual se unen;
R₆ es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) R₉;
R₇ es alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-;
R₈ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O) alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)-S-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), CN, (R₁₀)₂N-alquilo-(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-, carboxilo, o alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi(C₁-C₆);
o R₄ y R₈ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo de fenilo condensado, donde dicho anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) que son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-.
o R₄ y R₈ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico condensado saturado de 6 miembros donde dicho anillo carbocíclico está no sustituido;
R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-O-, hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆), CN, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-(C=O)-, R₁₁-(O=S=O)- o R₁₁-(O=S=O)-O-;
o R₉ y R₉ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo heterocíclico condensado saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre O, donde dicho fenilo, anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido;
R₁₀ es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C₁-C₆);
R₁₁ es, independientemente en cada caso, alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);
m es 0, 1 o 2; y
n es 1 o 2.

En otro posible subgrupo de los compuestos de fórmula I, X es C(R₅)(R₆) o C(R₇)(R₈);
Z es -[C(R₄)₂]_n-;
R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), o halógeno;
R₂ es, independientemente en cada caso, H;
R₃ es, independientemente en cada caso, H; R₄ es, independientemente en cada caso, H;
R₅ es H;
R₆ es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) R₉; R₇ es alquilo (C₁-C₆);
R₈ es hidroxialquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆);
R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi(C₁-C₆) o (R₁₀)₂N-;
R₁₀ es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C₁-C₆);
m es 0 o 1;
n es 1.

En otro posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I,

X es C(R₅)(R₆) o C(R₇)(R₆);

Z es un enlace simple;

R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), o halógeno;

5 R₂ es, independientemente en cada caso, H;

R₃ es, independientemente en cada caso, H;

R₄ es, independientemente en cada caso, H; R₈ es H;

R₆ es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes(S) R₉;

R₇ es alquilo (C₁-C₆);

10 R₈ es hidroxialquilo (C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆).

R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi(C₁-C₆) o (R₁₀)₂N-;

R₁₀ es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C₁-C₆);

m es 0 o 1;

15 n es 1.

En un posible subgrupo adicional de los compuestos de fórmula I, el compuesto es 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-metoxifenil) 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-metoxifenil)piperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-p-tolilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-metoxifenil)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,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-fluorofenil)piperidina,

(S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-fluorofenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-fluorofenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-fluorofenil)piperidina-HCl,

(S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-fluorofenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)piperidina,

(S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidina,

(S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidina,

(S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-metoxifenil)piperidina,

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-metoxifenil)piperidina-HCl,

(S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-metoxifenil)piperidina,

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

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

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

éster fenólico del ácido 3-[(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenoxi)acético-HCl,

2-(3-[(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenoxi)etanol,

3-(3-[(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenoxi)propan-1-ol,

éster fenólico del ácido 3-[(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenoxi)acético,

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

3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina,

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

(S)-2-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ol,

3-[(R*)-1-[(S)-7-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol,

(S)-3-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ol,

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

(S)-3-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin 5-01,

(R*)-3-[1-[(S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol,

éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-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-metilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etoximetil-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)-3-(1-metoxi-1-metiletil)-3-metilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-hidroximetil-3-metilpiperidin-4-ol,

éster del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetil metanosulfónico,

[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-metoximetilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metoximetilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina,

1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanol,

1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanol,

3-aliloximetil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina,

2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il-metoxi]etanol,

3-aliloximetil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina,

éster etílico del 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-3-il]metanol,

3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etoximetil-3-metilpiperidina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etoximetil-3-metilpiperidina,

2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetil]metanol,

éster etílico del ácido (S)-1-[(R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico,

(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de

litio, $\{(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il\}metanol$, $2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi]-etanol$, D-tartrato de $2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi]-etanol$, $(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metoxietoximetil)-3-metilpiperidina$, $(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)piperidina$, éster del ácido $(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-ilmetil metanosulfónico$, éster del ácido $8-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil tioacético$, $2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil-sulfanil]etanol$, éster *terc*-butílico del ácido $\{(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi\}acético$, $\{(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il-metoxi\}acetato$ de sodio $2-[(S)-1-(S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-3-metilpiperidin-3-il-metoxi]etanol$, éster etílico del ácido $1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico$, $[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidin-3-il]metanol$, éster etílico del ácido $(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico$, $[(S)-1-(S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-metil)-3-metil-piperidin-3-il]-metanol$, $(S)-1-(S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metil-piperidina$ HCl, $(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metoximetil-3-metil-piperidina$, $3-[(R^*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il]-fenilamina$, oxalato de $(R^*)-3-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il$ fenol, $(S)-2-[(R^*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ol$, $1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metoxifenil)-pirrolidina$, $(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluoro-etoximetil)-3-metil-piperidina$ HCl, $(R^*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorometoxi-fenil)-piperidina$, éster metílico del ácido $1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico$, $[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il]-metanol$, $2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi]-etanol$, $1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metil-pirrolidina$ o $3-[(R)-1-(S)-7-nitro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-piperidin-3-il]-fenol$.

Resulta evidente para una persona experta en la materia que, en los compuestos de fórmula I, cuando los sustituyentes R_9 y R_9 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros, dicho anillo carbocíclico o anillo heterocíclico puede tener enlaces saturados adicionales además del enlace insaturado entre los átomos de carbono del anillo, al cual se unen dichos sustituyentes.

Los términos empleados en el presente documento tienen los significados indicados a continuación. El término "al menos uno" empleado en los significados siguientes se refiere a uno o algunos, tales como uno. Por ejemplo, el término "al menos un halógeno" se refiere a uno o varios halógenos, tal como un halógeno.

El término "hidroxi", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

El término "alquilo (C_1-C_6)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomo(S) de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo *n*-pentilo, isopentilo, y *n*-hexilo.

el término "alcoxi (C_1-C_6)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo(C_1-C_6), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 3-metilbutoxi, y *n*-hexoxi.

El término "halo" o "halógeno", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo (C_1-C_6)", como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como se ha definido en el presente documento. Cuando existen varios halógenos, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y 2-cloropropilo.

El término "fenilalcoxi(C_1-C_6)", como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo fenilo unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alcoxi (C_1-C_6), tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenil alcoxi(C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, fenilmetoxi, 2-feniletoxi, y 3-fenilpropoxi.

El término "amino", que se emplea en el presente documento como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -NH₂.

65

El término "monoalquil(C₁-C₆)amino", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo amino, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de monoalquil(C₁-C₆)amino incluyen, pero no se limitan a, N-metilamino, N-etilamino, y N-butilamino.

5 El término "monoalquil(C₁-C₆)amino", como se emplea en el presente documento, se refiere a dos grupos alquilo(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo amino, tal como se ha definido en el presente documento. Los grupos alquilo(C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de dialquil(C₁-C₆)amino incluyen, pero no se limitan a, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

10 El término "carboxi", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo -COOH.

15 El término "alqueno(C₂-C₆)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno(C₂-C₆) incluyen, pero no se limitan a, etenilo y prop-2-enilo.

20 El término "hidroxialquilo (C₁-C₆)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, y 1-hidroxil-1-metilpropilo.

25 El término "hidroxialqueno(C₂-C₆)". como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alqueno(C₂-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialqueno (C₂-C₆) incluyen, pero no se limitan a, 1-hidroxietenilo, 2-hidroxietenilo, y 1-hidroxiprop-2-enilo.

30 El término "alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Cuando existen varios grupos alcoxi (C₁-C₆), los grupos alcoxi(C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 35 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 1-metil-2-propoxietilo, 1-metoxil-1-metiletilo, y 4-metoxibutilo.

El término "alqueno(C₂-C₆)", que se emplea en el presente documento como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alqueno(C₂-C₆), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alqueno(C₂-C₆) incluyen, pero no se limitan a, 40 etenilo, prop-2-enilo, but-2-enilo, y hex-3-enilo.

El término "alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo alqueno(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Cuando existen varios grupos 45 alqueno(C₂-C₆), Los grupos alqueno(C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alqueno(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, prop-2-enilometilo y etenilometilo.

El término "hidroxialcoxi(C₁-C₆)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alcoxi(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, hidroximetoxil, dihidroximetoxil, 2-hidroxietoxil, 2-hidroxipropoxil, 3-hidroxipropoxil, 2-hidroxibutoxil, e 2-hidroxil-1-metiletoxil.

55 El término "alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alcoxi(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metoximetoxil, propoximetoxil, 2-metoxietoxil, 2-etoxietoxil, 2-butoxietoxil, 2,2-dimetoxietoxil, 1-metil-2-propoxietoxil, 2-metoxipropoxil y 4-metoxibutoxil.

60 El término "haloalcoxi(C₁-C₆)", que se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alcoxi(C₁-C₆), tal como se ha definido en el presente documento. Cuando existen 65 varios halógenos, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de haloalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxil, clorometoxil, difluorometoxil, trifluorometoxil, 2-bromoetoxil, 2,2,2-tricloroetoxil, 3-bromopropoxil, 2-cloropropoxil, y 4-clorobutoxil.

El término "oxo", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo =O.

La expresión "compuestos de la invención" como se emplea en el presente documento se refiere a los compuestos de fórmula I.

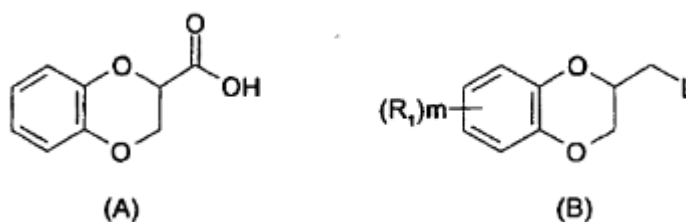
5 Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales metálicas y sales de adición de ácido, con ácidos orgánicos e inorgánicos, se conocen en el campo de la fabricación de sustancias farmacéuticas. Los ejemplos representativos de las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y cinc. Los ejemplos representativos de sales de adición de ácido
10 farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metanosulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbato, acetatos y oxalatos.

15 Se pueden preparar ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando es aplicable, mediante métodos conocidos utilizando ácidos farmacéuticamente aceptables que son habituales en el campo de las composiciones farmacéuticas y que retienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos. Los ejemplos representativos de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y ésteres de bencilo,

20 La invención incluye en su alcance todos los posibles isómeros geométricos, por ejemplo, isómeros Z y E (isómeros *cis* y *trans*), de los compuestos así como de todos los posibles isómeros ópticos, por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros, de los compuestos. Adicionalmente, la invención incluye en su alcance los isómeros individuales y cualquiera de sus mezclas, por ejemplo, las mezclas racémicas. Se pueden obtener los isómeros individuales
25 utilizando las correspondientes formas isómeras del material de partida o se pueden separar tras la preparación del compuesto final de acuerdo con los métodos de separación convencionales. Para la separación de los isómeros ópticos, por ejemplo, los enantiómeros, a partir de una mezcla de los mismos, se pueden usar métodos de resolución convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada.

30 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante una variedad de rutas sintéticas de forma análoga a o de acuerdo con los métodos conocidos en la bibliografía usando materiales de partida adecuados. Los materiales de partida representados gráficamente a continuación en las fórmulas A, B, C, y D están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante rutas sintéticas conocidas en la bibliografía.

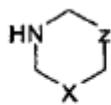
35 Los materiales de partida adecuados que contienen el resto benzodioxano son compuestos de fórmulas A y B:



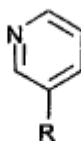
40 donde R₁ y m son como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato.

45 Ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (fórmula A) está comercialmente disponible y se puede resolver con facilidad en sus enantiómeros tal como se describe en Tetrahedron: Asymmetry, 16 (2005) 1639. Los Compuestos de Fórmula B se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos.

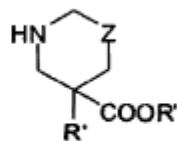
Los materiales de partida adecuados que contienen el resto azaciclo son piperidinas u homopiperidinas adecuadamente sustituidas y también, en algunos casos, piridinas. Dichos compuestos son compuestos de fórmulas C, D, y E:



(C)



(D)



(E)

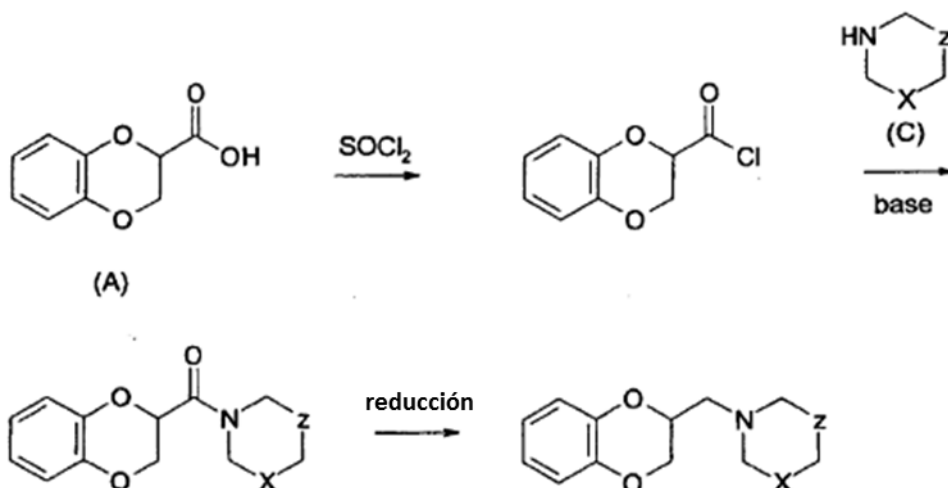
donde X y Z son como se ha definido anteriormente, R representa R_6 o R_8 como se ha definido anteriormente, y R' y R'' representan grupos alquilo.

- 5 Aunque no se muestra en sus fórmulas, los anillos heterocíclicos de los compuestos de las fórmulas C, D, y E pueden contener sustituyentes adecuados adicionales. Se pueden preparar compuestos de fórmula E que tienen dos sustituyentes unidos al mismo átomo de carbono, por ejemplo, mediante una alquilación en los carboxilatos de piperidina adecuados tal como se describe en *Org. Lett.*, 7 (2005) 55 o mediante la construcción del anillo de piperidina a partir de un precursor de cadena abierta adecuado, por ejemplo, la reducción de 2-cianoacetatos alquilados adecuados.

- 10 El grupo éster de los compuestos de fórmula E se puede transformar además en una amplia variedad de grupos funcionales diferentes.

- 15 En general, Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de manera análoga o de acuerdo con el esquema 1, donde X y Z son como se ha definido anteriormente:

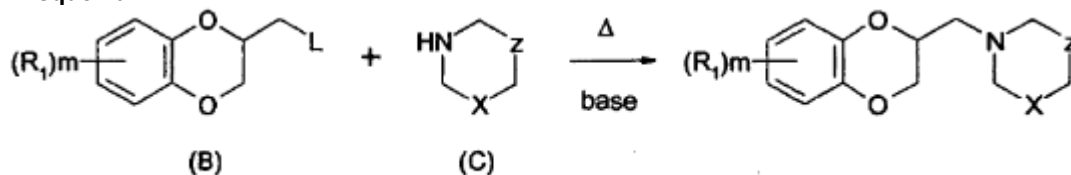
Esquema 1



- 20 Otra ruta para preparar intermedios de amida del esquema 1, donde Z es un enlace simple, transcurre mediante la reacción de una amina adecuada y un análogo de iteconato adecuados tal como se describe en *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 1519-1524.

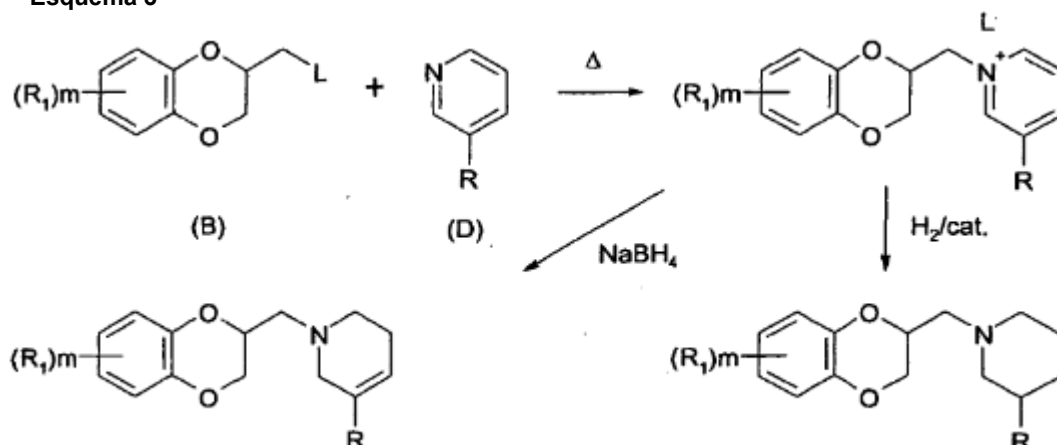
- 25 Se muestra en el esquema 2 una ruta adicional para preparar compuestos de fórmula I, donde X, Z, R_1 , y m son tal como se ha definido anteriormente:

Esquema 2



- 30 Los compuestos de fórmula I, donde R_6 o R_7 es H, se pueden preparar mediante la N-alquilación de piridinas sustituidas adecuadas seguida por reducción tal como se ilustra en el esquema 3. donde R_1 , m, L, y R son como se ha definido anteriormente:

Esquema 3



5 Se puede llevar a cabo la resolución de los compuestos de fórmula I que son racémicos, si se desea, por ejemplo, convirtiendo el compuesto racémico en su mezcla de sal diastereómera mediante la reacción con un ácido ópticamente activo y la posterior separación de los diastereómeros mediante cristalización. Los ejemplos representativos de dichos ácidos ópticamente activos incluyen, pero no se limitan a, ácido O-tartárico y ácido dibenzoil-O-tartárico.

10 Una persona experta en la materia se da cuenta que se puede proteger cualquier material o intermedio de partida en las reacciones descritas anteriormente, si es necesario, de una manera conocida en la materia. Cualquier funcionalidad protegida se puede desproteger posteriormente de una manera conocida en la materia.

15 Se entiende que las rutas sintéticas descritas anteriormente ilustran la preparación de los compuestos de fórmula I y la preparación no está limitada de ninguna manera a lo anterior, es decir, existen también otros posibles métodos sintéticos que están comprendidos en el conocimiento general de una persona en la materia.

20 Los compuestos de fórmula I se pueden convertir, si se desea, en sus formas de sal o éster farmacéuticamente aceptables utilizando métodos conocidos en la materia.

La presente invención se explicará con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Se entienden que los ejemplos se proporcionan solo a fines ilustrativos y no como limitantes del alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

25 Abreviaturas: DCM = diclorometano, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF = N,N-dimetilformamida, EtOAc = acetato de etilo, IPA = isopropanol, LC-MS = cromatografía líquida -espectrometría de masas, TA = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano, TLC = cromatografía en capa fina.

30 Se llevó a cabo la cromatografía en columna sobre gel de sílice obtenido de Merck, o usando un instrumento CombiFlash junto con columnas Redisep, proporcionados ambos por Teledyne ISCO. Se llevó a cabo el calentamiento con microondas utilizando un reactor de microondas Emrys Optimiser de Personal Chemistry o un reactor de microondas Initiator 2.0 de Biotage. Las estructuras de los productos se confirmaron mediante RMN 1H . Se midieron los espectros con un instrumento Bruker Avance 400. Se llevaron a cabo los análisis de LC-MS utilizando un HPLC Waters 2690 Alliance y un espectrómetro de masas cuadrupolo sencillo Waters Micromass ZQ4000 usando ESI.

Preparación de los materiales de partida

40 Se puede preparar 3-(piperidin-3-il)fenol·HBr a partir de 3-(3-metoxifenil)piperidina tal como se describe en J. Med. Chem., 24 (1981) 1475.

45 Se preparó 2-(piperidin-3-il)fenol·Hbr calentando 3-(2-metoxifenil)piperidina·HCl (46 mg, 0,20 mmol) con 48 % de HBr en un reactor de microondas a 120°C durante una hora. Tras la evaporación, se obtuvieron 61 mg del compuesto del título.

Se preparó 4-(piperidin-3-il)fenol·Hbr calentando 3-(4-metoxifenil)piperidina·HCl (46 mg, 0,20 mmol) con 48 % de HBr en un reactor de microondas a 120°C durante una hora. Tras la evaporación, se obtuvieron 53 mg del compuesto del título.

50

Se preparó (*R**)-3-(3-metoxifenil)piperidina mediante resolución cristalográfica con ácido O-(-)-tartárico tal como se describe para un sustrato análogo en Tetrahedron Lett., 35 (1994) 9063.

5 Se preparó HBr o HCl de (*R**)-3-(Piperidin-3-il)fenol a partir de (*R**)-3-(3-metoxifenil)piperidina mediante el método descrito anteriormente para el racemato. Se puede usar HCl concentrado en vez de HBr al 48%.

se obtuvo el ácido (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico del racemato comercialmente disponible tal como se describe en Tetrahedron: Asymmetry, 16 (2005) 1639.

10 Se puede preparar cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo calentando el ácido (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico a 70°C en presencia de cloruro de tionilo en exceso durante 1-8 h. Se puede añadir una cantidad catalítica de DMF. La evaporación hasta sequedad proporciona el compuesto del título con un rendimiento elevado.

15 Se preparó el éster metílico del ácido (R)-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il) en cuatro etapas a partir de la 5'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona de acuerdo con procedimientos análogos descritos en la bibliografía (J. Med. Chem., 30 (1987) 814 y documento US 5.935.973).

Preparación de compuestos intermedios

20

Intermedio A 1: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(*R)-3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona**

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

25 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (46 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se añadió a una disolución fría de HCl de 3-(2-fluorofenil)piperidina (50 mg, 0,23 mmol) y DCM (1 ml). Se añadió trietilamina (56 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó durante 50 min. Se añadió agua (1 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se absorbieron en sílice. La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogió la primera elución del diastereómero para dar como resultado 24 mg de A1 (mezcla rotamérica)

30 RMN ¹H (CDCl₃): 81,63-1,73 (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), 4,84-4,93 (m, 1H), 6,78-7,06 (m, 7H), 7,26-7,33 (m, 1H).

35 Se recogió la segunda elución del diastereómero para dar como resultado 25 mg de A2 (mezcla rotamérica).

RMN ¹H (CDCl₃): 81,60-1,76 (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, 5,0, 3H), 6,81-7,30 (m, 8H).

40 **Intermedio A3: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(*R**)-3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona**

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

45 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (46 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se añadió a una disolución fría de HCl de 3-(3-fluorofenil)piperidina (50 mg, 0,23 mmol) y DCM (1 ml). Se añadió trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 min. Tras la elaboración acuosa que se describe para el intermedio A 1, la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogió la primera elución del diastereómero para dar como resultado 29 mg de A3.

50 RMN ¹H (CDCl₃): 81,61-2,00 (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).

Se recogió la segunda elución del diastereómero para dar como resultado 19 mg de A4.

55 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

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

60 **Intermedio A6: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(*S**)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona**

65 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (46 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se añadió a una disolución fría de HCl de 3-(4-fluorofenil)piperidina (50 mg, 0,23 mmol) y DCM (1 ml). Se añadió trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 min. Tras la elaboración acuosa que se describe para el intermedio A 1, la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando heptano/EtOAc como eluyente. De nuevo, se recogió la primera elución del diastereómero para dar como resultado 37 mg de A5.

RMN ¹H (CDCl₃): 81,60-2,00 (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), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H).

5 Se recogió la segunda elución del diastereómero para dar como resultado 20 mg de A6.

RMN ¹H (CDCl₃): 81,60-1,76 (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).

10 **Intermedio A7: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il]metanona**

Intermedio A8: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il]metanona

15 Una mezcla de ácido (R)-2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (5,06 g, 28,1 mmol), tolueno (25 ml) y cloruro de tionilo (6,68 ml, 56,2 mmol) se calentó a temperatura de reflujo. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó hasta sequedad. Se añadió tolueno al residuo de la evaporación y se evaporó hasta sequedad. El residuo de la evaporación en THF (10 ml) se añadió lentamente a una mezcla de clorhidrato de (R*)-3-(piperidin-3-il)fenol (5,0 g, 23,4 mmol), se añadieron carbonato de potasio (4,85 g, 35,1 mmol), agua (16,5 ml) y THF (33,5 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos, se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de NaCl. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad y el residuo de la evaporación se cristalizó en acetato de etilo para dar 6,79 g de A7.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 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 y 5,40 (2x s, 1H), 6,71-6,94 (m, 7H), 7,16-7,20 (m, 1H).

25 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (475 mg, 2,4 mmol) en DCM (4 ml) se añadió a una mezcla de HBr de 3-(piperidin-3-il)fenol (259 mg, 1,06 mmol), trietilamina (307 mg, 3,01 mmol) y DCM (4 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, tras lo cual se añadió HCl 1 M (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se absorbió en sílice. La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogieron las fracciones que contenían la segunda elución del distereómero. El producto aislado (199 mg) era el compuesto que se había acilado en la amina y el fenol. El enlace éster se hidrolizó tratando el compuesto con dos equivalentes de KOH en MeOH (5 ml) durante una hora. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el producto bruto se capturó en EtOAc (10 ml), se lavó con K₂CO₃ 1 M, se secó y se evaporó hasta sequedad para dar como resultado 77 mg de A8.

35 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

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

40 **Intermedio A 10: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona**

45 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (44 mg, 0,22 mmol) in DCM (1 ml) se añadió a una mezcla de 3-(3-trifluorometilfenil)piperidina·HCl (50 mg, 0,19 mmol) y DCM (1 ml). Se añadió trietilamina (54 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió HCl 1 M (2 ml), y se separaron las fases. Se absorbió la fase orgánica sobre sílice y la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía instantánea usando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogieron las fracciones que contenían la primera elución del diastereómero para dar 30 mg de A9.

50 RMN ¹H (CDCl₃): 01,72-2,00 (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).

55 Se recogió la segunda elución del diastereómero para dar como resultado 19 mg de A10.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

Intermedio A 11: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]-metanona

Intermedio A 12: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(4-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona

60 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (44 mg, 0,22 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), y se añadieron 3-(4-Trifluorometilfenil)piperidina·HCl (51 mg, 0,19 mmol) y trietilamina. La mezcla se agitó durante 1 h, tras lo cual se añadió HCl 1 M (2 ml), y se separaron las fases. Se absorbió la fase orgánica sobre sílice y la mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea usando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogieron las fracciones que contenían la primera elución del diastereómero para dar 21 mg de A11

65 RMN ¹H (CDCl₃): 01,64-2,01 (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).

Se recogió la segunda elución del diastereómero para dar como resultado 21 mg de A12.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

5

Intermedio A 13: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]metanona

Intermedio A 14: (R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]metanona

10 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (3,04 g, 15,3 mmol) se disolvió en DCM (50 ml), y se añadieron (R*) 3-(3-Metoxifenil)piperidina (2,92 g, 15,3 mmol) y trietilamina (1,87 g, 18,36 mmol). Tras agitar durante 40 min. La mezcla se lavó con agua (50 ml), Na₂CO₃ 1 M (50 ml) y HCl 1 M (50 ml). El secado (Na₂SO₄) y la evaporación proporcionaron 5,12 g de A 13.

15 RMN ¹H (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).

20 Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (54 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), se añadieron 3-(3-Metoxifenil)piperidina·HCl (72 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (59 mg, 0,58 mmol). Tras agitar durante 1 h, la elaboración ácida como anteriormente proporcionó el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogió la segunda elución del diastereómero para dar como resultado 19 mg de A 14.

25 RMN ¹H (CDCl₃): 81,57-1,99 (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).

Reducción de intermedios: Procedimiento general

30 El intermedio (A1-A14) se disolvió en THF seco (c=0,1-0,5 M), se añadió BH₃ THF (1 Min de THF, 5-7 equivalentes) y la mezcla se agitó a 60-90 °C usando calentamiento con microondas o un baño de aceite (tiempos de reacción desde 20 min hasta 16 h). Se vigiló la formación de los complejos de amina-borano mediante TLC o LC-MS. A una mezcla enfriada en un baño de hielo se añadió HCl 1 M en un exceso importante, y la mezcla se agitó a 40-60 °C durante 20 min - 12 h. Se vigiló el progreso de la hidrólisis de los complejos de borano mediante TLC o LC-MS. La mezcla se colocó en un baño de hielo, y se añadió KOH o Na₂CO₃ sólido hasta que la mezcla fue alcalina. Se eliminó el THF mediante evaporación antes o después de la adición de base. Se extrajo la fase acuosa restante con EtOAc o DCM. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de EtOAc/heptano, con y sin añadir trietilamina al 1%, o mediante cristalización en un disolvente adecuado.

40 Preparación de los compuestos de la invención

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

45 Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (500 mg, 2,18 mmol) y 3-fenil-piridina (339 mg, 2,18 mmol) en xileno (2 ml) se mantuvo a reflujo durante 4 h. Tras enfriar, se decantó el disolvente para dar la sal de piridinio oleosa bruta, que se disolvió en MeOH (5 ml). NaBH₄ (330 mg, 4 eq) se añadió en porciones pequeñas a la mezcla enfriada. Tras agitar durante 2 h a TA, se evaporó el MeOH, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El secado (Na₂SO₄) y la evaporación proporcionaron el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

50 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 2: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fenilpiperidina

55 Se repitió el procedimiento anterior excepto que la sal de piridinio bruta se hidrogenó en MeOH a presión normal (6,5 h, TA) utilizando PtO₂ como catalizador. Tras la elaboración alcalina, el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

60 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 3: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-metoxifenil)piperidina

65 Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (34 mg, 0,15 mmol), 3-(2-metoxifenil)piperidina·HCl (38 mg, 0,165 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 110-150 °C durante 90 min. Tras evaporación hasta sequedad, el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 12 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

5 **EJEMPLO 4: 3-(4-clorofenil)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina**

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (34 mg, 0,15 mmol), 3-(4-cloro-fenil)piperidina (38 mg, 0,165 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 110-150 °C durante 290 min. Tras evaporación hasta sequedad, el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 36 mg del compuesto del título.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

15 **EJEMPLO 5: 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-metoxifenil)piperidina**

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (36 mg, 0,16 mmol), 3-(3-metoxifenil)piperidina-HCl (36 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 140-150 °C durante 300 min. Tras evaporación hasta sequedad, el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 17 mg del compuesto del título.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

25 **EJEMPLO 6: 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-p-tolilpiperidina**

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (36 mg, 0,16 mmol), 3-(4-metilfenil)piperidina . HCl (35 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 140-150 °C durante 9 h. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 20 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

35 **EJEMPLO 7: 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-metoxifenil)piperidina**

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (35 mg, 0,15 mmol), 3-(4-metoxifenil)piperidina-HCl (38 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 3 h. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 18 mg del compuesto del título.

40 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

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

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (35 mg, 0,15 mmol), 3-(2-metilfenil)piperidina . HCl (35 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 140-150 °C durante 12,5 h. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 29 mg del compuesto del título.

50 RMN ¹H (COCl₃): 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).

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

Una mezcla 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) y KHCO₃ (84 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 6,5 h. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de DCM y MeOH como eluyente para dar 6 mg del compuesto del título.

60 RMN ¹H (CD₃OD): 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).

EJEMPLO 10: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(3-fluorofenil)piperidina

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (340 mg, 0,48 mmol), 3-(3-fluorofenil)piperazina (323 mg, 2,50 mmol) y trietilamina (455 mg, 4,50 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 60 min. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 213 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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), 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).

EJEMPLO 11: 3-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (54 mg, 0,24 mmol), 3-(piperidin-3-il)fenol· HBr (60 mg, 0,23 mmol) y KHCO₃ (84 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 5,5 h. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de DCM y MeOH (trietilamina al 1%) como eluyente para dar 74 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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), 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).

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

Una mezcla 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) y KHCO₃ (84 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 5,5 h. La mezcla se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de DCM y MeOH (trietilamina al 1%) como eluyente para dar 11 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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), 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).

EJEMPLO 13: (R*)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-[(R*)-3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (10 mg, 0,0035 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 2,7 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 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) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 18 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 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) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. Se obtuvieron 1,28 g del producto bruto.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 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 (1,28 g, 3,91 mmol) se trató con un importante exceso de HCl al 8%/EtOAc y se evaporó hasta sequedad. La sal bruta se disolvió en EtOAc/IPA en ebullición. Se formó un precipitado tras enfriamiento. La filtración proporcionó 657 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 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) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 11 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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), 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).

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

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (20 mg, 0,058 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 16 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,35-1,48 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 2H), 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).

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

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]metanona (20 mg, 0,058 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

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

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (30 mg, 0,077 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 16 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 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) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 15 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 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) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 7,6 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 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) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 6 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 24: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metoxifenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]metanona (21 mg, 0,059 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 7,0 mg del

compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

5

EJEMPLO 25: HCl de (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metoxifenil)piperidina·HCl

(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metoxifenil)piperidina bruta (2,5 g) se trató tres veces con HCl al 8 %/EtOAc y se evaporó hasta sequedad. Tras la cristalización en EtOAc/IPA caliente (10 ml/12,5 ml), se

10

obtuvieron 1,24 g del compuesto del título como cristales de color casi blanco.
RMN ¹H (CD₃OD): 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).

15

EJEMPLO 26: (S*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-metoxifenil)piperidina

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(S*)-3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]-metanona (21 mg, 0,059 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó 7,0 mg del

20

compuesto del título.
RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 27: (R*)-3-[1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il]fenol

25

(R)-2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (17,8 g 54,7 mmol) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cristalización en EtOH caliente proporcionó 8,5 g del

25

compuesto del título como cristales casi blancos.
RMN ¹H (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).

30

EJEMPLO 28: HCl de (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-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]metanona (200 mg, 0,615 mmol) se

35

disolvió en EtOAc (4 ml). Se añadió HCl 1 M/dietil éter en exceso. El precipitado se filtró para proporcionar 172 mg de la sal deseada.
RMN ¹H (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).

40

EJEMPLO 29: (3-[(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il]fenil)metanol

éster metílico del ácido (R*)-3-[1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)piperidin-3-il]benzoico

45

Cloruro de (R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (240 mg, 1,21 mmol) in DCM (5 ml) a una mezcla fría en hielo del éster metílico del ácido 3-(piperidin-3-il)benzoico (267 mg, 1,21 mmol), trietilamina (59 mg, 0,58 mmol) y DCM (10 ml). Tras agitar durante 2 h a TA, la mezcla se lavó con HCl 1 M (10 ml) y Na₂CO₃ 1 M. la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea

50

utilizando heptano/EtOAc como eluyente. Se recogió la primera elución del diastereómero para dar como resultado 98 mg del compuesto del título.
RMN ¹H (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), 6,79-6,96 (m, 4H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,90-7,73 (m, 2H).

55

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

El éster metílico del ácido (R*)-3-[1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)piperidin-3-il]benzoico (54 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF seco (4 ml) y se enfrió hasta 0°C. LiAlH₄ (26 mg, 0,680 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron lentamente agua (1 ml), NaOH 1 M (1 ml) y de nuevo agua (1 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó. La cromatografía instantánea, utilizando un gradiente de heptano/EtOAc, proporcionó 3,5 mg del compuesto del título.

60

RMN ¹H (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).

65

EJEMPLO 30: 3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenil éster del ácido acético·HCl

Se añadió cloruro de acetilo (58 mg, 0,74 mmol) a una disolución de (R^*) -3- $\{1-[(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo-[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (198 mg, 0,608 mmol) y trietilamina (75 mg, 0,74 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla durante 40 min, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se trató el producto bruto con EtOAc/HCl en exceso y se evaporó hasta sequedad. La recristalización en EtOAc/IPA caliente proporcionó 60 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CD_3OD): δ 1,69-1,85 (m, 1H), 1,91-2,18 (m, 3H), 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).

EJEMPLO 31: 2-(3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-Dihidrobenzo [1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenoxi)etanol

(R^*) -3- $\{1-[(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il) metil]piperidin-3-il}fenol (51 mg), K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol), 2-cloroetanol y MeCN (2 ml) se calentaron en microondas a 80-105 °C durante 6 h. se eliminó el disolvente y se capturó el residuo en DCM. Esta disolución se lavó con agua y NaOH 1 M y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) proporcionó 3 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CO_3OD): δ 1,44-1,6 (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), 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).

EJEMPLO 32: 3-(3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-Dihidrobenzo [1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenoxi)propan-1-ol

(R^*) -3- $\{1-[(S)$ -1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (208 mg, 0,64 mmol), K_2CO_3 (103 mg, 0,74 mmol), 3-bromo-1-propanol (86 mg, 0,62 mmol) y MeCN (5 ml) se calentaron con microondas a 105 °C durante 6 h. Se añadió más cantidad de K_2CO_3 (103 mg) y 3-bromo-1-propanol (86 mg) y se continuó el calentamiento durante 2 h. Se eliminó el disolvente y se capturó el residuo en DCM. Esta disolución se lavó con agua y NaOH 1 M y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) proporcionó 76 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CO_3OD): δ 1,44-1,6 (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), 7,14-7,22 (m, 1H).

EJEMPLO 33: 3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

(R^*) -3- $\{1-[(S)$ -1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (1,77 g, 5,44 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) en una atmósfera inerte. Se añadió trietilamina (0,58 g, 5,71 mmol) y la mezcla se enfrió a -30°C. Se añadió anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (1,61 g, 5,71 mmol) gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 1 h. Se lavó la mezcla con agua (2 x 10 ml) y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía en columna, usando un gradiente de DCM:MeOH como eluyente, proporcionó 1,1 g del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3): 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).

EJEMPLO 34: Ácido (3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenoxi)acético

A una disolución de (R^*) -3- $\{1-[(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (2 mg, 0,62 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadió NaH (60 % en aceite, 30 mg, 0,75 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, a continuación se dejó calentar a TA y se agitó durante 2,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió bromoacetato de etilo (106 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (69 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA y se filtró. El precipitado se disolvió en MeOH seco, la disolución se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 170 mg del compuesto del título.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 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),

EJEMPLO 35: 3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}-benzonitrilo

Una mezcla del 3- $\{(R^*)$ -1- $\{(S)$ -1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il}fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico (51 mg, 0,11 mmol), Cianuro de tributilestaño (142 mg, 0,45 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (189 mg, 0,164 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se calentaron en un reactor de microondas a 80°C durante 80 h. El precipitado sólido se eliminó mediante filtración y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió en DCM, se filtró y se lavó dos veces con HCl 1 M. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se

purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de DCM y MeOH y a continuación usando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 2,8 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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), 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).

5 **EJEMPLO 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-ilpiperidina**

10 Una mezcla de ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (500 mg, 3,0 mmol), 3-bromopiridina (290 µl, 476 mg, 3,0 mmol), Na₂CO₃ 2 M (3,05 ml, 6,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35 mg, 0,03 mmol), EtOH (0,75 ml) y tolueno (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 40 min. Se añadió otro cultivo de ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (250 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó con microondas a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y se separaron las capas. La fase orgánica se extrajo con dos veces con HCl 1 M. Se combinaron todas las fases acuosas, se basificaron con NaOH 5 M y se extrajeron dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron para dar 585 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H(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)

20 **3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiperidina•HCl**

3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpiperidina (578 mg, 2,9 mmol), PtO₂ hidratado (58 mg), metanol (20 ml) y HCl conc. (2 ml) se introdujeron en el matraz de reacción Parr y se hidrogenaron (55 psi; 379,23 kPa) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se cristalizó en EtOAc/IPA para dar 226 mg del compuesto del título.

25 RMN ¹H (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

30 Una mezcla de ácido (R)-2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico (167 mg, 0,93 mmol), cloruro de tionilo (338 µl, 551 mg, 4,63 mmol) y tolueno seco se calentó a 95°C durante 1,5 h y a continuación se evaporó hasta sequedad. Se añadió tolueno y se repitió la evaporación. El residuo de la evaporación se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió lentamente a una disolución fría (0 °C) de HCl de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-piperidina HCl (224 mg, 0,93 mmol) y DCM (0,324 ml, 240 mg, 1,85 mmol) en OCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h 45 min a TA. Se añadió agua, las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó dos veces con HCl 1 M y una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron para dar 290 mg del compuesto del título.

35 RMN ¹H (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).

40 **3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidina**

Se disolvió (3-benzo[1,3]dioxol-5-ilpiperidin-1-il-(R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetanona (285 mg, 0,77 mmol) en DMF seco (2,5 ml) y BH₃ THF 1 M (3,10 ml, 3,10 mmol) se añadió lentamente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 h a TA y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente agua y la mezcla se basificó con NaOH 2,5 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió lentamente HCl 5 M (1,5 ml). La mezcla se calentó durante 1 h a TA y a continuación a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron para dar 228 mg del compuesto del título.

50 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

55 **EJEMPLO 37: 3-[(R*)-1-(S)-6-Benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-piperidin-3-il]-fenol 1-[4-benciloxi-2-(R)-oxiranilmetoxi]fenil]etanona**

60 A una disolución agitada de 1-(4-(benciloxi)-2-hidroxifenil)etanona (3,36 g, 13,9 mmol) en DMF anhidro (15 ml) se añadió NaH (0,62 g 15,5 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 30 min. y una disolución de (R)-oxiran 2-ilmetil 4-metilbencenosulfonato (3,17 g, 13,9 mmol) en DMF se añadió gota a gota a TA. La mezcla se calentó lentamente a 60°C y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de agua (80 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con una disolución acuosa de NaOH 1 M y se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (1:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,64 g) como un sólido de color blanco.

65 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

4-Benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil éster del ácido acético

- 5 A una disolución agitada de 1-[4-benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]etanona (1,62 g, 5,43 mmol) en DCM (60 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (2,15 g) y NaHCO₃ sólido (3,24 g). Se continuó la agitación a 40°C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó una vez con una disolución al 10 % de NaHSO₄ y a continuación dos veces con una disolución de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto obtenido (1,34 g) fue suficientemente puro para la siguiente etapa.
- 10 RMN ¹H (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-Benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol

- 15 A una disolución agitada de 4-benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil éster del ácido acético (1,34 g, 4,26 mmol) en THF (30 ml), se añadió una disolución acuosa de NaOH 2M (2,45 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Se eliminó el THF a presión reducida y se añadió agua (50 ml). A continuación se extrajo la disolución acuosa tres veces con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se evaporó a vacío. Se usó el producto bruto (1,07 g) sin purificación.
- 20 RMN ¹H (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).

(R)-6-Benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

- 25 A una disolución agitada de ((S)-6-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol bruto (1,65 g, 6,06 mmol) en DCM seco (10 ml), se añadió trietilamina (0,88 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,49 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y a continuación se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de HCl 1 M. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el producto bruto (2,22 g) se cristalizó en IPA (15 ml), que proporcionó un sólido de color blanco (1,50 g).
- 30 RMN ¹H (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-Benciloxi-2,3-dihidrobenzo [1,4]dioxin-2-il metil)-piperidin-3-il]-fenol

- 35 A una disolución (R)-6-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (129 mg, 0,368 mmol) y (R*)-3-(piperidin-3-il)fenol·HBr (100 mg, 0,387 mmol) en acetonitrilo se añadió KI sólido (40 mg) y NaHCO₃ (98 mg, 1,162 mmol). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 1 h. Se filtró el material sólido y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó dos veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc/heptano) para dar el producto deseado (66,2 mg).
- 40 RMN ¹H (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 (1H, m), 7,17 (t, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H).

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

- A una disolución de Pd/C al 10 % (33 mg) en EtOAc (10 ml) se añadió 3-[(R*)-1-((S)-6-benciloxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol (66 mg, 0,125 mmol). La mezcla se agitó con hidrógeno durante 3 h a una presión normal. A continuación la mezcla se filtró y se evaporó para dar un aceite. Tras la trituración con dietil éter se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (40 mg).
- 50 RMN ¹H(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).

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

1-[5-benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]etanona

- 60 A una disolución agitada de 1-(5-benciloxi-2-hidroxi)fenil]etanona (3,0 g, 12,4 mmol) en OMF anhidro (15 ml) se añadió NaH (0,55 g, 13,6 mmol). Se dejó agitar la mezcla a TA durante 30 min y a continuación se calentó a 60°C. Una disolución de (R)-oxiran-2-ilmetil-4-metilbencenosulfonato (2,83 g, 12,4 mmol) en DMF se añadió gota a gota a 60°C durante 1 h. Se continuó la agitación a 60°C durante 3 h. La reacción enfriada se inactivó rápidamente mediante la adición de agua (80 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con una disolución acuosa de NaOH 1 M y se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con
- 65

EtOAc/tolueno como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,35 g) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): 02,67 (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).

5

5-Benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil éster del ácido acético

A una disolución agitada de 1-[5-benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]etanona (1,0 g, 3,36 mmol) en OCM (20 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,24 g) y NaHCO₃ sólido (3,24 g). La mezcla se agitó a TA durante 3 d. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó una vez con una disolución al 10% de NaHSO₄ y a continuación dos veces con una disolución de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título (0,55 g) como un sólido de color blanco, que se usó sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃): 02,32 (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),

15

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

A una disolución agitada de 5-benciloxi-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil éster del ácido acético (0,5 g, 1,59 mmol) en THF (10 ml) se añadió una disolución acuosa de NaOH 2 M (1,04 ml). Tras agitar durante la noche a TA, se eliminó el THF a presión reducida y se añadió agua (20 ml). A continuación se extrajo la disolución acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporó a vacío. Se usó el producto bruto (0,45 g) sin purificación.

20

RMN ¹H (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).

25

(R)-7-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el (R)-6-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico.

30

RMN ¹H (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-Benciloxi-2,3-dihidrobenzo [1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el 3-[(R*)-1-((S)-6-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol.

35

RMN ¹H (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).

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

40

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el (S)-2-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol.

45

RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 41: 3-[(R*)-1-((S)-8 -benciloxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]fenol

(R)-8-Benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

50

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el (R)-6-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico.

RMN ¹H (CDCl₃): -2. (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).

55

3-[(R*)-1-((S)-8 -benciloxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el 3-[(R*)-1-((S)-6-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol.

60

RMN ¹H (CDCl₃): 81,35-1,45 (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).

EJEMPLO 42: (S)-3-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ol

65

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el (S)-2-[(R*)-3-(3-hidroxifenil)-piperidin-1-ilmetil]2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,52-1,56 (m, 1H), 1,70-2,17 (m, 4H), 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 (1992)). s, 2H).

5 **EJEMPLO 43: (R*)3-[1-(S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]piperidin-3-il]fenol**

Una mezcla de (R)-(7-benciloxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (51 mg, 0,19 mmol), (R*)-3-(piperidin-3-il)fenol·HBr (50 mg, 0,19 mmol) y NaHCO₃ (33 mg, 0,39 mmol) en DMF (3.5 ml) se calentó a 120°C durante 1,5 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla enfriada, que se extrajo a continuación con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y finalmente dos veces con salmuera. El secado (Na₂SO₄), el filtrado y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto, que se recristalizó en EtOH para dar como resultado 24 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (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 y 6 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 13,2 y 6 Hz, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,95 (br d, 1H), 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).

EJEMPLO 44 (Ejemplo de Referencia): 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

2-Bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (500 mg, 2,18 mmol) y 3-picolina (203 mg, 2,18 mmol) se mantuvieron a temperatura de reflujo en xileno (2 ml) durante 4 h. Tras enfriar, se decantó el disolvente para dar la sal de picolinio oleosa bruta, que se disolvió en MeOH (5 ml). NaBH₄ (330 mg, 4 eq) se añadió en porciones pequeñas a la mezcla enfriada en hielo. Tras agitar durante 2 h a TA, se evaporó el MeOH, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El secado (Na₂SO₄), el filtrado y la evaporación proporcionaron el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 45 (Ejemplo de Referencia): 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Si siguiendo el procedimiento anterior, 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (856 mg, 3,73 mmol) y 3,5-lutidina (400 mg, 3,73 mmol) se mantuvieron a reflujo en xileno (2 ml) durante 4,5 h. La reducción de la sal de lutidinio bruta con NaBH₄ en MeOH proporcionó el producto del título bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

RMN ¹H (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).

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

Como anteriormente, 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (500 mg, 2,18 mmol) y piridin-3-ilmetanol (238 mg, 2,18 mmol) se mantuvieron a reflujo en xileno (2 ml) durante 4 h. La reducción de la sal de piridinio bruta con NaBH₄ en MeOH proporcionó el producto del título bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 47 (Ejemplo de Referencia): 2-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4,5,6, 7,8-octahidroisoquinolina

Como anteriormente, 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (500 mg, 2,18 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (290 mg, 2,18 mmol) se mantuvieron a reflujo en xileno (2 ml) durante 4 h. La reducción de la sal de tetrahidroisoquinolinio bruta con NaBH₄ en MeOH proporcionó el producto del título bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 48 (Ejemplo de Referencia): 2-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)decahidroisoquinolina

Se hidrogenó la 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3A,5,6,7,8-octahidroisoquinolina anteriormente descrita (195 mg, 0,68 mmol) en MeOH (20 ml) a presión normal (12 h, 50°C) para dar el compuesto del título bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc).

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 49 (Ejemplo de Referencia): Éster metílico del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico

5 A una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (3,0 g, 13,09 mmol) y nipecotato de etilo (2,65 ml, 17,02 mmol) en DMF (15 ml) se añadió DIPEA (7,5 ml). La mezcla de reacción se irradió en el reactor de microondas a 110°C durante 3 min. A continuación se añadió agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 95:5).
 10 RMN ¹H (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),

EJEMPLO 50 (Ejemplo de Referencia): [1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metanol

15 A una suspensión de LiAlH₄ (0,11 g, 2,78 mmol) en THF seco (1 ml) se añadió éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico (0,17 g, 0,55 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 5 durante 2 h. Se añadió agua lentamente con enfriamiento y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título.
 20 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 51: Éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico

25 A una disolución del éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico (10,05 g, 32,90 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C se añadió lentamente LDA (20,1 ml, 1,8 M). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A continuación se añadió yoduro de metilo (2,25 ml, 36,21 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 10 h. Tras la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 70:30).
 30 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 52: Éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)3-etilpiperidina-3-carboxílico

35 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico excepto que se usó yoduro de etilo en vez de yoduro de metilo.
 40 RMN ¹H (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).

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

45 A una suspensión de LiAlH₄ (0,59 g, 15,54 mmol) en THF seco (45 ml), se añadió éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico, 3,13 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 5 durante 1 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 50:50).
 50 RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

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

55 Una disolución de [1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,1 g, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaH (60 % en aceite, 79,0 mg, 1,79 mmol) que se lavó previamente con heptano. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h y a continuación se enfrió a TA seguido por la adición gota a gota de una disolución de yoduro de metilo (0,034 ml, 0,54 mmol) en THF (1 ml). Se continuó la agitación durante 1 h. se añadió agua lentamente y se extrajo la mezcla de reacción con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (OCM/MeOH, 90:10).
 60 RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 55: 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etoximetil-3-metilpiperidina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metilpiperidina excepto que se usó yoduro de etilo en vez de yoduro de metilo.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

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

10 Una mezcla de oxiclورو de fósforo (1,93 ml, 0,02 mmol) y [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,2 g, 0,72 mmol) se mantuvo a reflujo durante 3 h. se evaporó el exceso de oxiclورو de fósforo. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se hizo alcalina con una disolución acuosa de NaOH y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (OCM/MeOH, 90:10).

15 RMN ¹H(DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 57: 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il] propan-2-ol

20 A una disolución del éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1,13 g, 3,53 mmol) en THF seco (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metil magnesio en THF (3,53 ml, 3,0 M). La disolución resultante se mantuvo a reflujo durante 2,5 h. A continuación se añadió lentamente agua con enfriamiento y se extrajo el producto con DCM y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título.

25 RMN ¹H(DMSO-d₆): 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), 3,97 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 6,82 (m, 4H).

EJEMPLO 58: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)3-(1-metoxi-1-metiletil)-3-metilpiperidina

30 Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metilpiperidina excepto que se usó 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]propan-2-ol en vez de[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol.

35 RMN ¹H(DMSO-d₆): δ 0,90-1,05 (m, 9H), 1,08-2,50 (m, 9H), 2,56 (br d, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EJEMPLO 59: 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-hidroxiometil-3-metilpiperidin-4-ol

40 A una mezcla de cloruro de 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonilo (2,0 g, 10,0 mmol) y éster metílico del ácido 4-oxopiperidina-3-carboxílico (2,14 g, 11,0 mmol) en DMF (5 ml) se añadió trietilamina (1,54 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se capturó en agua, se hizo alcalina con una disolución acuosa de NaOH y se extrajo con DCM para dar el éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-4-oxopiperidina-3-carboxílico. Una mezcla de este producto (0,2 g, 0,62 mmol), K₂CO₃ (0,17 g, 1,23 mmol) y yoduro de metilo (0,08 ml, 1,25 mmol) en acetona (20 ml) se irradió en el reactor de microondas a 56°C durante 90 min. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metil-4-oxopiperidina-3-carboxílico, que se redujo finalmente con LiAlH₄ en THF para dar como resultado el compuesto del título.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): 00,88 (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).

EJEMPLO 60: 1-(2,3dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetil éster del ácido acético

55 A una disolución de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,5 g, 1,80 mmol), piridina (0,29 ml) y DCM (40 ml) a 0 °C se añadió anhídrido acético (0,34 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título.

60 RMN ¹H(DMSO-d₆): 00,85 (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).

EJEMPLO 61: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

65 A una disolución de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,92 g, 3,31 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,51 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 2 M y a continuación se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases

orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título.
RMN 1H(DMSO-d₆): 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).

5 **EJEMPLO 62: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-o-etilpiperidin-3-il]metanol**

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol excepto que se usó el éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-piperidina-3-carboxílico en vez del éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico.

10 RMN 1H(DMSO-d₆): 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).

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

15 Preparado a partir del [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metilpiperidina.

RMN 1H(DMSO-d₆): 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).

20 **EJEMPLO 64: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)3-(1-metoximetoximetil)-3-metilpiperidina**

A una disolución de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,20 g, 0,72 mmol) en DCM seco (10 ml) a 0°C se añadió DIPEA (0,42 ml) y clorometilmetil éter (0,11 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se

25 secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título.
RMN 1H(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).

EJEMPLO 65: 1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]etanona

30 Se repitió el procedimiento descrito para el 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]propan-2-ol excepto que se usó el éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-carboxílico como material de partida y solo se usó uno en vez de tres equivalentes de bromuro de metil magnesio.

35 RMN 1H(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).

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

40 A una suspensión de LiAlH₄ (0,10 g, 2,58 mmol) en THF seco (4 ml), se añadió 1-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]etanona (0,08 g, 0,26 mmol) en THF seco (3 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 50:50).

45 RMN 1H (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).

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

50 Se repitió el procedimiento descrito para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metoximetilpiperidina excepto que se usó bromuro de alilo en vez de yoduro de metilo.

RMN 1H (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).

EJEMPLO 68: 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il-metoxi]etanol

55 A una disolución de [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il]metanol (0,40 g, 1,37 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió una disolución de NaOH al 50% (6 ml), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,46 g, 1,37 mmol) y bromoacetato de *tert*-butilo (5,35 g, 27,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar la 3-(2-*tert*-butoxi-etoximetil)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina. A continuación se añadió este intermedio bruto (0,20 g, 0,50 mmol) en THF seco (2 ml) a una suspensión de LiAlH₄ (0,19 g, 5,00 mmol) en THF seco (4 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 5 durante 1,5 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 50:50).

65 RMN 1H (DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 69: 3-Aliloximetil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-piperidina

- 5 Se repitió el procedimiento descrito anteriormente para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metoximetil-3-metil-piperidina excepto que se usó bromuro de alilo en vez de yoduro de metilo.
RMN ¹H (CDCl₃): 00,95 (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).

10 **EJEMPLO 70: Éster etílico del ácido 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico**

Se repitió el procedimiento descrito anteriormente para el éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidina-3-carboxílico excepto que se usó bromuro de alilo en vez de yoduro de metilo.
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,13 (t, 3H), 1,40-2,58 (m, 11H), 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).

15

EJEMPLO 71: [3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metanol

Preparado a partir del éster etílico del ácido 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico usando el procedimiento descrito para el [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 72: 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetilpiperidina

- 25 Preparado a partir del [3-allyl-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]metanol usando el procedimiento descrito para 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metilpiperidina.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

30 **EJEMPLO 73: 3-alil-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etoximetilpiperidina**

Se repitió el procedimiento descrito anteriormente para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etil-3-metoximetil-3-metilpiperidina excepto que se usó yoduro de etilo en vez de yoduro de metilo.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,16 (t, 3H), 1,18-1,77 (m, 3H), 1,90-2,88 (m, 8H), 3,24 (m, 1H), 3,42 (c, 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).

EJEMPLO 74: 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-(2,2,2-trifluoroetoximetil)piperidina

Una mezcla del 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (0,35 g, 0,98 mmol), K₂CO₃ (0,68 g) y trifluoroetanol (4 ml) se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 min. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (OCM/MeOH, 90: 10).

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆): 00,89 (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).

EJEMPLO 75: 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi]etanol

Preparado a partir del [1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metilpiperidin-3-il]metanol usando el procedimiento descrito anteriormente para el 2-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-etilpiperidin-3-il-metoxi]etanol.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,40 (m, 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).

EJEMPLO 76: Éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]acético

A una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (1,34 g, 5,84 mmol), éster etílico del ácido piperidin-3-il-acético (1,0 g, 5,84 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió K₂CO₃ (0,81 g, 5,84 mmol) y KI (0,97 g, 5,84 mmol). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 82 °C durante 8 h. A continuación se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 95:5).

- 60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,83 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,18-1,59 (m, 3H), 1,80-2,40 (m, 5H), 2,52 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 4,04 (c, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,81 (m, 4H).

65

EJEMPLO 77 (Ejemplo de Referencia): 2-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]etanol

A una suspensión de LiAlH_4 (0,12 g, 3,16 mmol) en THF seco (4 ml) se añadieron 2,0 g de éster etílico del ácido[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]acético (0,62 mmol) en THF seco (2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 5 durante 1,5 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporó el filtrado para dar el producto deseado que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 50:50).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 0,84 (m, 1H), 1,14-2,03 (m, 8H), 2,52 (m, 2H), 2,74-2,87 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,94 (dd, 1H), 4,29 (m, 3H), 6,81 (m, 4H).

EJEMPLO 78 (Ejemplo de Referencia): 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(2-metoxietil)piperidina

A una disolución de 2-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]etanol (0,1 g, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaH (79,0 mg 1,79 mmol), que se lavó previamente con heptano. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h seguido por una adición gota a gota de una disolución de yodometano (0,034 ml, 0,54 mmol) en THF (1 ml). Se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió agua lentamente y se extrajo la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 90:10).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 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, 1H), 4,29 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EJEMPLO 79 (Ejemplo de Referencia): Amida del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico

A una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (0,2 g, 0,87 mmol) y amida del ácido piperidina-3-carboxílico (0,13 g, 1,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió K_2CO_3 (0,60 g, 4,36 mmol) y KI (0,72 g, 4,36 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 50:50).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 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, 4H), 7,31 (s, 2H).

EJEMPLO 80 (Ejemplo de Referencia): 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carbonitrilo

Se añadió cloruro de tionilo (20 ml) con enfriamiento a la amida del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidina-3-carboxílico (2,34 g, 8,46 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo. Se añadió agua lentamente al residuo, la mezcla se hizo alcalina con una disolución acuosa de NaOH y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 90:10).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 81,20 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 5H), 2,50-2,62 (m, 5H), 3,98 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 6,82 (m, 4H).

EJEMPLO 81 (Ejemplo de Referencia): C-[1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metilamina

A una suspensión de LiAlH_4 (0,62 g, 16,30 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió la amida del ácido 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico (0,45 g, 0,163 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 66°C durante 1 h. Se añadió agua lentamente y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el producto deseado, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 98:2).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 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).

EJEMPLO 82 (Ejemplo de Referencia): 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-ol

Una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (2,26 g, 9,88 mmol), piperidin-3-ol (1,0 g, 9,88 mmol) y K_2CO_3 (6,8 g, 49,43 mmol) en DMF (30 ml) se calentó en microondas a 153°C durante 120 min para dar el compuesto del título bruto tras una elaboración normal. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 98:2).

RMN ^1H (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).

EJEMPLO 83 (Ejemplo de Referencia): Éster metílico del ácido 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico

A una mezcla de 2-bromometil-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina (0,2 g, 0,88 mmol) y del éster metílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (0,14 g, 0,88 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (0,61 g, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó con microondas a 140°C durante 10 min. A continuación se añadió agua lentamente y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (OCM/MeOH, 95:5).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 84 (Ejemplo de Referencia): [2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanol

A una suspensión de LiAlH₄ (0,20 g, 5,44 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió el éster metílico del ácido 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 3-carboxílico (0,18 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó con microondas a 80°C durante 10 min. A continuación se añadió agua lentamente con enfriamiento seguido por la extracción con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/heptano, 50:50).

RMN ¹H (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 (c, 1H), 5,01 (t, 1H), 6,84 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 85: Éster etílico del ácido (S)-1-((R)-2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico**Éster etílico del ácido 3-metilpiperidina-3-carboxílico**

Etil-5-cloro-2-ciano-2-metilpentanoato (DE 31 39 301 A 1) (10,43 g, 51,2 mmol), PtO₂ hidratado (1,16 g) y HCl concentrado (12,5 ml) en EtOH (125 ml) se agitaron y se calentó a 40°C en hidrógeno a presión normal durante 2 h. Se filtró la disolución enfriada. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en EtOH absoluto (125 ml). La disolución se enfrió con un baño de agua con hielo y se añadió trietilamina (9,8 g, 96,8 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se evaporaron el disolvente y la trietilamina, y el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se extrajo con HCl 1 M (3 x 100 ml). Tras separar las capas, se añadieron hielo (150 g) y NaOH 5 M (100 ml) a la capa acuosa, que se extrajo a continuación con DCM (3 x 60 ml). Los extractos combinados se secaron, se filtraron y evaporaron hasta sequedad seguido por la destilación a vacío (pb. 62-65 -c/2 mbar [200 Pa]) para dar 6,0 g del compuesto del título como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

Éster etílico del ácido (S)-3-metil-piperidina-3-carboxílico

El compuesto del título se resolvió a partir del anterior racemato de acuerdo con el método descrito en Org. Lett., 7 (2005) 55.

Éster etílico del ácido (S)-1((R)-2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metil piperidina-3-carboxílico

Se añadió cloruro de (R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonilo (6,05 g, 30,5 mmol) in DCM (20 ml) a una mezcla agitada del éster etílico del ácido (S)-3-metil-(piperidina-3-carboxílico) (5,0 g, 29,2 mmol), DIPEA (5,5 ml, 31,7 mmol) y DCM (30 ml), previamente enfriado a 5°C. Se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó a TA durante 1 h. la mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl 1 M, dos veces con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y dos veces con agua y se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente para dar 9,66 g del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

EJEMPLO 86: (S)-1-(5)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxilato de litio

Éster etílico del ácido (S)-1-((R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (512 mg, 1,60 mmol), hidróxido de litio 1 M (4,81 ml, 4,81 mmol) y una disolución de THF:H₂O (9: 1) (5 ml) se calentaron en microondas a 100°C durante 26 h. La mezcla se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y se lavó dos veces con EtOAc y se evaporó la fase acuosa hasta sequedad para dar 353 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

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

Una mezcla del éter etílico del ácido (S)-1-((R)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carbonil)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (27,7 g, 83,1 mmol) y THF (150 ml) se añadió a una mezcla enfriada (0 °C) de THF seco (150 ml) y LiAlH₄ (10 g, 264 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, después de lo cual se enfrió a TA y se añadió agua. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente para dar 21,93 g del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 88: 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il]metoxi}etanol

{(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}metanol, (5,12 g, 18,5 mmol), NaOH al 50% (125 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (0,585 g, 1,8 mmol) se agitaron a TA durante 15 min y a continuación se calentaron hasta 60°C. 2-(2-bromoetoxi) tetrahidropirano (11,3 g, 54,0 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 60°C durante 2 h. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió salmuera y agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con tolueno. Las fases de tolueno se combinaron y lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar la (S) 1-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)etoximetil]piperidina. Para eliminar el grupo THP, este compuesto se agitó en agua (100 ml) a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó dos veces con tolueno y se ajustó el pH de la fase acuosa a 11-12 con NaOH. La fase alcalina se extrajo dos veces con tolueno. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Se evaporó el tolueno y se añadió EtOAc al residuo. Se evaporó el EtOAc para dar 4,74 g del compuesto del título bruto. Una mezcla del compuesto del título bruto (4,6 g 14,3 mmol), EtOAc (50 ml) y ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico (5,53 g, 14,3 mmol) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se agitó durante unas pocas horas. Se filtró el precipitado, se lavó con EtOAc y se secó a vacío a 80°C. El producto bruto (8,9 g, 12,6 mmol) se recristalizó en IPA (90 ml) para dar 7,5 g de la sal del di-p-toluoil-L-tartrato del 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-il]metoxi}etanol. Esta sal se agitó en EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 9 (NaOH 0,1 M) y se continuó la agitación a TA durante 30 min. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron para dar 3,4 g del compuesto del título puro.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 89: D-tartrato de 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il]metoxi}etanol

Una mezcla de 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il]metoxi}etanol, (3,1 g, 9,6 mmol) y acetona (30 ml) se calentó a 50°C y se añadió a ácido O-tartárico (1,45 g, 9,7 mmol) en porciones pequeñas a 50°C. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1 h, tras de lo cual se enfrió a TA y se evaporó el disolvente. El residuo se secó a vacío a 40°C para dar 4,17 g de la sal del título.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 90: (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metoxietoximetil)-3-metilpiperidina

Preparado a partir de {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}metanol usando el procedimiento para la preparación de la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil)-3-metoximetil-3-metilpiperidina excepto que se usó 1-bromo-2-metoxietano en vez de yoduro de metilo.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 91: (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)piperidina

Preparado a partir de {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il}metanol tal como se describe para la 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil)-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)piperidina.

RMN ¹H (CDCl₃): 80,96 (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 (c, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 6,83 (m, 4H).

EJEMPLO 92: (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-il]metil éster del ácido metanosulfónico

Una mezcla 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) y trietilamina (212 µl, 0,585 g, 5,78 mmol) en DCM se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (448 µl,

0,66 g, 5,78 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó rápidamente con agua y se lavó dos veces con disolución saturada acuosa de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad para dar 1,048 g del compuesto del título.

5 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 93: S-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il-metil éster del ácido tioacético

10 Una mezcla del (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (927 mg, 2,61 mmol), ácido tioacético (373 µl, 399 mg, 5,24 mmol) y K₂CO₃ (721 mg, 5,22 mmol) en DMF (35 ml) se calentó a 95°C durante 10 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se disolvió en DCM y se lavó dos veces con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y evaporó hasta sequedad para dar 794 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H (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).

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

20 Se añadió MeOH seco (1 ml) a NaOH (35 mg, 0,88 mmol) y se añadió la suspensión a 3-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetil] éster del ácido tioacético seco en horno (141 mg, 0,42 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 2-cloroetanol (59 µl, 71 mg, 0,88 mmol) en DMF seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con disolución saturada acuosa de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron hasta sequedad. el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 17 mg del compuesto del título.

25 RMN ¹H (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).

30 **EJEMPLO 95: Éster *terc*-butílico del ácido [(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi]acético**

A una disolución agitada de [(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il]metanol (0,516 g, 1,8 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,12 g) y NaOH al 50% (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 min y se añadió *terc* butil éster del ácido bromoacético (0,53 g). Tras agitación vigorosa a TA durante la noche, la reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de salmuera (15 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con tolueno. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con una disolución de HCl 1 M y se basificó la fase acuosa ácida mediante la adición de NaOH. La extracción con tolueno y la evaporación dieron como resultado el compuesto del título (0,48 g) como un aceite.

40 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 96: [(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-il-metoxi]acetato de sodio

45 A una disolución del éster *terc*-butílico del ácido [(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi]acético (0,92 g, 2,11 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. tras de lo cual se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua al residuo y la disolución se hizo básica mediante la adición de una disolución acuosa de NaOH. Se extrajo varias veces la fase acuosa alcalina con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo bruto se trituró con IPA para dar como resultado el compuesto del título (0,49 g) como un sólido de color blanco.

50 RMN ¹H (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), 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).

55 **EJEMPLO 97: Éster etílico del ácido 2-[(S)-1-(S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil]-3-metilpiperidin-3-il-metoxi]etanol**

(S)-1-bencil-3-metilpiperidina-3-carboxílico

60 Éster etílico del ácido (S)-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1,16 g 6,8 mmol), cloruro de bencilo (0,82 ml, 7,1 mmol), K₂CO₃ (1,22 g, 8,8 mmol) y KI (0,056 g) se agitaron y calentaron en DMF (50 ml) durante 2,5 h. la disolución enfriada se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron varias veces con agua y finalmente dos veces con salmuera, El secado, la filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron 1,64 g del compuesto diana como un aceite amarillento.

65 RMN ¹H (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, JAB = 13,5 Hz, 1H), 3,53 (d, JAB = 13,5 Hz, 1H), 4,15 (defq, J = 7 Hz, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H).

Éster etílico del ácido (S)-(1-Bencil-3-metilpiperidin-3-il)metanol

(S)-1-bencil-3-metilpiperidina-3-carboxílico (1,64 g, 6,3 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió lentamente a una suspensión agitada de LiAlH₄ (0,71 g, 18,8 mmol) en THF seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. Tras la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1,5 h. la disolución se enfrió con un baño de hielo, se agitó vigorosamente y se añadió NaOH 2,5 M cuidadosamente gota a gota hasta que no se produjo reacción y se formó un precipitado de color blanco. Se decantó el disolvente y se lavó el sólido con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y evaporaron hasta sequedad para dar 1,29 g del producto alcohólico como un polvo de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,74 (s, 3H), 1,20-2,15 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,56 (d, JAB = 10,4 Hz, 1H), 3,61 (d, JAB = 10,4 Hz, 1H), 5,05 (s a, 1H), 7,23-7,40 (m, 5H).

(S)-1-Bencil-3-metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoximetil]piperidina

(S)-(1-Bencil-3-metilpiperidin-3-il)metanol (1,29 g, 5,9 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,19 g, 0,59 mmol) se agitaron en NaOH al 50 % (40 ml) durante 15 min. A continuación la mezcla se calentó a 60°C y se añadió lentamente 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropiran (2,7 ml, 17,7 mmol) (2 h) a partir de un embudo de goteo. Se continuó la agitación durante 4 h a 60°C. Se añadieron agua (40 ml) y salmuera (20 ml) a la mezcla enfriada, que se extrajeron a continuación con tolueno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar 3,0 g de la mezcla del producto bruto. que se sometió a cromatografía instantánea sobre sílice. La elución con heptano/EtOAc (80:20) proporcionó 1,14 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): 00,95 (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). El espectro de RMN ¹³C mostró algunos signos duplicados (mezcla de diastereómeros THP).

(S)-3-Metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoximetil]piperidina

(S)-1-Bencil-3-metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoximetil]piperidina (1,14 g, 3,3 mmol) en MeOH (11 ml) se añadió a una suspensión de Pd/C (0,23 g) en MeOH (11 ml), seguido por formiato de amonio (1,03 g, 16,4 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 h, tras de lo cual se enfrió y filtró a través de Celite. Se lavó el catalizador con DCM y se evaporaron las fases orgánicas combinadas hasta sequedad. Se añadió al residuo salmuera (15 ml) y se extrajo la disolución con EtOAc (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos, se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar como resultado 0,71 g del producto desbencilado.

RMN ¹H (CDCl₃): 00,93 (s, 3H), 1,22-1,90 (m, 11H), 2,51 (d, JAB = 10,4 Hz, 1H), 2,74 (d, JAB = 10,4 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,26 (d, JAB = 9,2 Hz, 1H), 3,33 (d, JAB = 9,2 Hz, 1H), 3,51 (dt, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,80-3,95 (m, 2H), 4,67 (m, 1H).

El espectro de RMN ¹³C mostró algunos signos duplicados (mezcla de diastereómeros THP).

1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-3-[(S)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoximetil]piperidina

(S)-3-Metil-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoximetil]piperidina (100 mg, 0,39 mmol), (R)-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil éster del ácido metanosulfónico (102 mg, 0,39 mmol), K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmol) y KI (3 mg) se mantuvieron a reflujo en DMF seco (3 ml) durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla enfriada, seguido por extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos se lavaron varias veces con agua y finalmente con salmuera. Tras secar y filtrar, se evaporó el disolvente para dar 143 mg del producto bruto. Este se cromatografió en sílice (heptano/EtOAc, 70:30) para dar 39 mg del compuesto del título como un líquido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,10-1,90 (m, 10H), 2,15-2,60 (m, 6H), 3,28 (d, JAB = 8,8 Hz, 1H), 3,34 (d, JAB = 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 y 3,2 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 9,2 y 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,4 y 5,2 Hz, 1H).

2-[(S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo [1,4] dioxin-2-ilmetil)-3-metil piperidin-3-il-metoxi]etanol

El compuesto obtenido anteriormente (39 mg, 0,09 mmol) se agitó en HCl 1 M (0,5 ml) a TA durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se lavó con tolueno (5 x 5 ml). A continuación, la capa acuosa se hizo básica (pH 10) con una disolución acuosa de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). El secado, la filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron 18 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H), 1,10-1,65 (m, 4H), 2,05-2,70 (m, 7H), 3,27 (d, JAB = 8,8 Hz, 1H), 3,46 (d, JAB = 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 y 2,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,2 y 3,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8 y 5,2 Hz, 1H).

EJEMPLO 98: éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico

A una disolución fría (-78°C) del éster etílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidina-3-carboxílico (300 mg, 0,98 mmol) se añadió LDA 2 M (0,59 ml, 1,08 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se añadió N-fluorobencenosulfonimida (341 mg, 1,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se inactivó rápidamente con disolución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evaporó y se extrajo la mezcla acuosa restante dos veces con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron, se concentraron y absorbieron en sílice. La cromatografía instantánea (heptano/EtOAc) proporcionó 160 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

10 RMN ¹H (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).

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

15 éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-fluoro-piperidina-3-carboxílico (145 mg, 0,45 mmol) se disolvió en THF seco (4 ml), se enfrió a -20°C y se trató con LiAlH₄ (34 mg, 0,90 mmol) durante 3 h. Se añadió agua (1 ml), NaOH 1 M (1 ml) y de nuevo agua (1 ml). Se filtró la mezcla, se concentró y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y purificaron mediante cromatografía instantánea (gradiente de DCM/MeOH) para dar 103 mg del compuesto del título.

20 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 100: Éster etílico del ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico**25 1-[5-Fluoro-2-((R)-1-(oxiranilmetoxi)fenil]-etanona**

Una mezcla de 5'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (2,04 g, 13,25 mmol), tosiloato de (2R)-(-)-glicidilo (2,75 g, 12,05 mmol), se añadieron carbonato de potasio (2,16 g, 15,66 mmol) y N,N-dimetil formamida (20 ml) se calentó a 60°C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se recuperó y la capa de agua se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos de fase orgánica y acetato de etilo se combinaron y se lavaron dos veces con agua y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se cristalizó en 2-propanol para dar 1,91 g (76%) del compuesto del título puro.

35 RMN ¹H (CDCl₃): 02,65 (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).

(R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

40 Ácido 3-clooperbenzoico (4,19 g, 17,00 mmol) se añadió en porciones pequeñas a 1-[5-fluoro-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-etanona (2,55 g, 12,13 mmol) in diclorometano (13 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. la mezcla de reacción resultante se lavó dos veces con disolución de NaHCO₃ al 10%, una vez con disolución acuosa de NaOH y se evaporó a sequedad. NaOH 2M (10,9 ml, 21,84 mmol) se añadió al residuo de la evaporación y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con diclorometano y la capa de diclorometano se evaporó a sequedad. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (2,78 g, 14,56 mmol) en pequeñas porciones hasta la evaporación del residuo en piridina (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 4 h, se añadió HCl 1 M (7,5 ml) y la mezcla se agitó a durante 1 hora a TA. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo combinadas se evaporaron a sequedad. El producto bruto se cristalizó en 2-propanol para dar 2,58 g (63%) del compuesto del título puro.

50 RMN ¹H (CDCl₃): 02,46 (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).

Éster etílico del ácido (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico

55 Una mezcla de (S)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de etilo (7,23 g, 42,2 mmol), (R)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (15,0 g, 44,3 mmol), se añadieron carbonato de potasio (6,42 g, 46,4 mmol) y N,N-dimetil formamida (50 ml) se calentó a 120°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua (35 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se evaporaron hasta sequedad. Se añadió tolueno (35 ml) al residuo de evaporación y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 M. Las capas acuosas ácidas combinadas se basificaron con una disolución acuosa de NaOH. La capa acuosa básica se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo combinadas se evaporaron a sequedad para dar 10,8 g (76%) del compuesto del título.

60 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

65

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

Éster etílico del 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) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cuidadosamente a hidruro de aluminio y litio (1,125 g, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. se añadió NaOH 2 M a la mezcla de reacción hasta que la mezcla de reacción se volvió básica, y todo el LAH en exceso se destruyó. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. Se añadió tolueno (30 ml) al residuo de evaporación y la mezcla se extrajo una vez con HCl 1 M. La capa acuosa ácida se lavó una vez con tolueno y se basificó con una disolución acuosa de NaOH. La capa acuosa básica se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo combinadas se evaporaron a sequedad y se secaron a vacío a 50°C para dar 3,02 g (69%) del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 102: (S)-1-((S)-7-Fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-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) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro sódico, 60% en aceite (1,354 g, 33,9 mmol) y tetrahidrofurano (15 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas y después la mezcla se enfrió y se añadió yodometano (0,685 ml, 11,0 mmol) in tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se añadió agua (25 ml) cuidadosamente y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se evaporaron hasta sequedad. Se añadió acetato de etilo (20 ml) hasta la evaporación del residuo, que se acidificó con una disolución acuosa de HCl. Las capas se separaron, y la capa acuosa se basificó con una disolución acuosa de NaOH y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se evaporaron a sequedad que dar 2,34 g (89%) del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

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

La sal de clorhidrato se preparó usando una disolución al □10% de 2-Propanol/HCl (80 ml) que se añadió lentamente a (S) 1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metil-piperidina (11,2 g, 36,2 mmol) en 2-propanol (30 ml). El producto del título se cristalizó en 2-propanol para dar 7,7 g (62%) del compuesto del título puro. El filtrado se recuperó y se recristalizó para dar 2,7 g (22 %) del producto del título puro (rendimiento total 84%).

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 104: (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-il)metil]-3-metoximetil-3-metil-piperidina

Una mezcla de {(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), bromuro de tetrabutilamonio (0,031 mg, 0,10 mmol) y una disolución de NaOH al 50 % (2 ml) en tolueno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Yoduro de metilo (0,24 ml, 3,86 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 6 h 45 min, se añadieron agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 27 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3H), 1,10-1,30 (m, 2H), 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).

EJEMPLO 105: 3-((R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il) metil]-piperidin-3-il)-fenilamina

Una mezcla de 3-((R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-piperidin-3-il)-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico (1,039 g, 2,27 mmol), carbonato de cesio (1,036 g, 3,18 mmol), acetato de paladio (0,015, 0,068 mmol), (R)-(+)-2,2-bis(difenilfosfina)-1, 1-binaftilo (0,064 g, 0,102 mmol) y benzofenona imina (0,457 ml, 2,73 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se calentó en un reactor de microondas a 80°C durante 10 horas. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente. El residuo de la evaporación se disolvió en metanol seco, se añadieron acetato de sodio (0,54 g, 6,55 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,36 g, 5,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El

producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano y EtOAc como eluyente para dar 151 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (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 (amplio), 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 6,51-6,58 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 6,76-6,90 (m, 4H), 7,09 (t, 1H).

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

A una disolución caliente (70°C) de (R*)-3-{1-[(S)-1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol (10 g, 30,7 mmol) en alcohol isopropílico seco (75 ml) se añadió una disolución calentada (70°C) de ácido oxálico (2,77 g, 30,7 mmol) en alcohol isopropílico seco. La precipitación se produjo, y la mezcla se calentó hasta 80°C. Después de una hora de agitación, se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, se agitó durante dos horas y el precipitado se filtró para proporcionar 11,76 g de la sal deseada.

RMN ¹H (MeOD): δ 1,73-1,82 (m, 1H), 1,93-2,10 (m, 3H), 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).

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

(S)-4-((2,6-Dimetoxifenoxi)metil)-2,2-dimetil-1 ,3-dioxolano

Una mezcla de 2,6-dimetoxifenol (2,00 g, 12,97 mmol), p-toluenosulfonato de (R)-(-)-2,2-dimetil-1 ,3-dioxalan-4-ilmetilo (3,72 g, 12,97 mmol) y NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 0,86 g, 21,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (55 ml) se agitaron a + 25°C durante 30 min, y a + 150°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron agua (50 ml) y dietil éter (40 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se recuperó y la capa de agua se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos de fase orgánica y dietil éter se combinaron y se lavaron cinco veces con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar 2,91 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,82-3,90 (m, 1 H), 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). (R)-3-(2,6-Dimetoxifenoxi)propane-1,2-diol

Una mezcla de (S)-4-((2,6-dimetoxifenoxi)metil)-2,2-dimetil-1 ,3-dioxolano (2,91 g, 10,85 mmol) y Amberlyst 15® (1,60 g) en metanol (30 ml) se agitaron durante 5 d. La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad para dar 2,26 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 03,70 - 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).

(S)-3-(2,6-Dimetoxi-fenoxi)-2-metanosulfoniloxi-propil éster de ácido metanosulfónico

(R)-3-(2,6-Dimetoxifenoxi)propano-1,2-diol (2,26 g, 9,90 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió a 0°C y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (2,94 g, 29,00 mmol) durante in 15 min. Se añadió cloruro del ácido metanosulfónico (2,61 g, 21,80 mmol), y la mezcla se agitó a 25° C durante 3h. A continuación se añadieron diclorometano (20 ml) y una disolución de NaHSO₄ 1 M (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una disolución de NaHSO₄ 1 M (10 ml), agua (10 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar 3,08 g del compuesto del título.

RMN ¹H (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, 2H), 7,01-7,05 (tr, 1H).

(S)-3-(2,6-Dihidroxi-fenoxi)-2-metanosulfoniloxi-propil éster de ácido metanosulfónico

(S)-3-(2,6-Dimetoxi-fenoxi)-2-metanosulfoniloxi-propil éster de ácido metanosulfónico (3,08 g, 8,00 mmol) en diclorometano (40 ml) se enfrió a 0°C y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió tribromuro de boro (disolución 1 M en diclorometano, 18 ml 18 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó a +25 °C durante 4 h, y la mezcla se vertió sobre hielo (10 g) y agua (15 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se recuperó y la capa de agua se extrajo dos veces con diclorometano (15 ml). Los extractos de fase orgánica y diclorometano se combinaron y se lavaron con agua (15 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (15 ml). Se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar 2,53 g del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

(R)-5-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

Una mezcla de (S)-3-(2,6-Dimetoxi-fenoxi)-2-metanosulfoniloxi-propil éster de ácido metanosulfónico (253 g, 7,10 mmol) y carbonato potásico (1,14 g, 8,30 mmol) en acetone (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyente para dar 0,75 g del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

(R)-5-benciloxi-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

5 Una mezcla de (R)-5-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (0,6 g, 1,69 mmol), bromuro de bencilo (0,4 g, 2,30 mmol) y carbonato potásico (1,14 g, 8,30 mmol) en acetone (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. El producto bruto se cristalizó en 2-propanol para dar 8,8 mg del compuesto del título puro.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 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, 2 H), 6,73 - 6,77 (tr, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 5H).

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

15 Una mezcla de sal de clorhidrato de (R*)-3-(piperidin-3-il)-fenol (240 mg, 1,12 mmol) y bicarbonato de sodio en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a + 120°C bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla, se añadió una mezcla de (R)-5-benciloxi-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (390 mg, 1,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se agitó a + 130°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (15 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se recuperó y la capa de agua se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos de fase orgánica y acetato de etilo se combinaron y se lavaron cinco veces con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica combinada (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando diclorometano y heptano de etilo como eluyente para dar 160 mg del compuesto del título.

20 RMN ¹H (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, 1 H), 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-**

hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-di hidrobenczo[1,4]dioxin-5-ol

30 Una mezcla de 3-[(R*)-1-((S)-5-benciloxi-2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3-il]-fenol (84 mg, 0,19 mmol) y paladio sobre carbono (60 mg) en acetato de etilo (10 ml) se agitaron y se hidrogenaron durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml), y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando diclorometano y metanol como eluyente para dar 65 mg del compuesto del título.

35 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

EJEMPLO 108: 1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benczo[1,4] dioxin-2-il)metil]-3-(2-metoxi-fenil)-pirrolidina (S)-1-(2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-il)-metanol

40 Ácido (R)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina-2-carboxílico (27,9 mmol, 5,02 g) se disolvió en THF seco (30 ml). LiAlH₄ (56,9 mmol, (2,16 g). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 70 minutos. Después de enfriarse, la reacción se desactivó con agua y NaOH 1 M. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó hasta sequedad. Esto proporcionó 4,3 g del compuesto del título.

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,81 -3,95 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 6,83-6,93 (m, 4H)

(R)-1-(2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-il)metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

50 (S)-1-(2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-il)-metanol (24,1 mmol, 4,0 g), trietilamina (24,3 mmol, 3,42 ml) y DCM (50 ml) se mezclaron y se agitaron en un baño de hielo. Cloruro de p-toluensulfonilo (24,3 mmol, 4,63 g) en OCM (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a durante la noche a ta y se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en THF (10 ml) y se añadió con NaOH 1 M (2 ml) durante 10 minutos. Se añadió agua (100 ml). La disolución acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía instantánea, usando heptano/EtOAc como eluyente proporcionó 7,66 g del producto deseado.

55 RMN ¹H (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-benczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metoxifenil)-pirrolidina

60 (R)-1-(2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-il)metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,156 mmol, 3-(2-metoxifenil)pirrolidina• HCl (1,55 mmol, 32 mg), K₂CO₃ (0,342 mmol, 47 mg) y acetonitrilo (1 ml) se mezclaron y se calentaron en un reactor de microondas a 120°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró, y la disolución se absorbió en sílice. La cromatografía instantánea, utilizando un gradiente de heptano/EtOAc como eluyente, proporcionó 20 mg del compuesto del título.

65 RMN ¹H (MeOD): 05 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, 1 H),

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)

EJEMPLO 109: (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-fluoro-etoximetil)-3-metil-piperidina•HCl

2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metil-piperidin-3-ilmetoxi]-etanol (15,56 mmol, 5,44 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) bajo protección de nitrógeno. Se añadieron tamices moleculares 4 \square . La mezcla se agitó a 5°C y se agitó durante 5 minutos. Se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (23,33 mmol, 3,06 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió Na₂CO₃ 1 M (50 ml), Las fases se separaron, la fase orgánica se evaporó hasta sequedad. La cromatografía instantánea proporcionó 1,04 g del producto deseado. Este producto bruto se trató con HCl/EtOH y se evaporó hasta sequedad. El compuesto del título se cristalizó (1,02 g) en dietil éter.

RMN ¹H (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)

EJEMPLO 110: (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(3-fluorometoxi-fenil)-piperidina

(R)-2,3-dihidrobenczo [1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-fluorometoxifenil)-piperidin-1-il]-metanona

El aducto de bromofluorometano-piridinio (exceso) se condensó en un vial. (R)-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona (1,84 mmol, 0,623 g) y K₂CO₃ (3,67 mmol, 0,507 mmol) se añadieron, y el tubo se cerró herméticamente. Se añadió acetonitrilo (5 ml). La reacción se agitó a 120°C durante 60 min. Tras enfriar, la mezcla se evaporó hasta sequedad, se capturó en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad. se obtuvieron 0,680 g del compuesto del título.

RMN ¹H (MeOD): 05 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)metil]-3-(3-fluorometoxi-fenil)-piperidina

(R)-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il-[(R*)-3-(3-fluorometoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona (0,13 mmol, 50 mg) se trató con BH₃ THF de acuerdo con el procedimiento general anterior. La cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): 05 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)

Ejemplo 111 (Ejemplo de Referencia): Éster metílico del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico

Éster metílico del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-oxopirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando 200 mg (1,21 mmol) de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilamina y 0,17 ml (1,21 mmol) de itaconato de dimetilo de acuerdo con el procedimiento para pirrolidinas sustituidas descrito en J. Org. Chem. 26 (1961) 1519-1524. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/acetato de etilo, 1:2) da como resultado el producto puro.

RMN ¹H (MeOD, c6055): 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).

Éster metílico del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico

Una disolución que contiene 300 mg de (1,03 mmol) de éster metílico del ácido -dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico en tetrahidrofurano seco (4 ml) se enfrió a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de añadir 4 ml de una disolución de BH₃-tetrahidrofurano (4,12 mmol), la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 5 h. La descomposición de los complejos de boro se llevó a cabo por adición de 3 ml de metanol y 3 ml de una disolución de HCl 6 M, seguido por agitación de la mezcla a 40°C durante 1/2 hora. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de agua, y el pH de la disolución se ajustó a 40 usando una disolución de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/acetato de etilo, 7:3).

RMN ¹H (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).

EJEMPLO 112 (Ejemplo de Referencia): [1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanol

5 A una disolución que contenía 130 mg (0,45 mmol) del éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-5-oxo-pirrolidina 3-carboxílico en tetrahidrofurano seco (4 ml) se añadieron 68 mg (1,79 mmol) de LiAlH₄. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 1/2, y a continuación a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se desactivó con agua y NaOH 1 M. La disolución se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, trietilamina/acetato de etilo, 1:99) da como resultado compuesto del título.

10 RMN ¹H (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).

EJEMPLO 113 (Ejemplo de Referencia): 2-[1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pyrrolidin-3-ilmetoxi]-etanol

15 A una disolución que contenía 50 mg (0,19 mmol) de [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidin-3 il]-metanol en diclorometano (1,5 ml), se añadieron 1,5 ml de una disolución acuosa fría de NaOH (50%, p/p) y 6 mg (0,02 mmol) de bromuro de *terc*-butilamonio a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1/2 hora a 0°C. Después de añadir 28 µl de (0,19 mmol) de bromoacetato de *terc*-butilo, la agitación continuó durante 3 h a 10°C. La posterior adición de agua (10 ml) y de diclorometano (40 ml) fue seguida por agitación de la mezcla durante 10 min más a temperatura ambiente. Las fases se separaron, y la fase orgánica se separó y lavó con NaHCO₃ al 5% (1 X 20 ml), se secó sobre sulfato de sodico anhidro, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se secó a alto vacío y se redisolvió en tetrahidrofurano seco (4 ml) y se redujo con 15 mg (0,40 mmol) de LiAlH₄ usando el mismo procedimiento que anteriormente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol/trietilamina/acetato de etilo, 1:1:99).

20 RMN ¹H (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).

ejemplo 114: Éster metílico del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-meyil-pirrolidina-3-carboxílico

30 A una disolución que contenía 80 mg (0,29 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico en tetrahidrofurano seco (4,5 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,3 ml (0,58 mmol) de diisopropilamina de litio (disolución 2,0 M) en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y se añadieron posteriormente 0,04 ml (0,58 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 horas. La reacción se desactivó con 15 ml de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y el tetrahidrofurano se eliminó por evaporaron a vacío. Se añadió agua (50 ml) y el pH se ajustó a 10 usando Na₂CO₃ 1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtró, y se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se secó a alto vacío.

35 RMN ¹H (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, 1 H), 4,24-4,29 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 4H).

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

45 La reducción de 84 mg (0,28 mmol) del éster metílico del ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico con 20 mg (0,53 mmol) de LiAlH₄ se llevó a cabo utilizando el procedimiento descrito anteriormente. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol/trietilamina/diclorometano, 1:1:99) proporciona el alcohol puro deseado.

50 RMN ¹H (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), 4,24-4,29 (m, 2H), 6,73-6,84 (m, 4H).

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

55 38 mg (0,14 mmol) de [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metanol se trataron con 21 µl (0,14 mmol) de bromoacetato de *terc*-butilo usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 112. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, trietilamina/acetato de etilo/heptano, 1:10:90) proporciona el compuesto intermedio deseado. La reducción de 30 mg (0,08 mmol) del compuesto intermedio se llevó a cabo con 6 mg (0,16 mmol) de LiAlH₄ usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 112. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, trietilamina/acetato de etilo, 1:99) proporciona el alcohol puro deseado.

60 RMN ¹H (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).

65

EJEMPLO 117: 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metoximetil-3-metil-pirrolidina

Una disolución de 56 mg (0.21 mmol) de [1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metanol m
 1,5 ml de tetrahidrofurano se añadió a un matraz que contenía 58 mg (2,40 mmol) de hidruro de sodio, anteriormente
 5 lavado con heptano bajo argón. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h, se enfrió a 0°C seguido por la adición gota a
 gota de una disolución que contenía 16 l (0,25 mmol) de yodometano en tetrahidrofurano (0,5 ml). La mezcla de
 reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 1 hora y media. Se añadió
 agua lentamente, y el tetrahidrofurano se eliminó por evaporación, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x
 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó hasta
 10 sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano, 7:13)
 proporcionó el metil éter puro.

RMN ¹H (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-
 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).

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

(S)-2-[(R*)-3-(3-hidroxifenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-di hidro-benzo[1,4]dioxin-5-ol

4-nitrobenzeno-1, 2-diol (12, 9 mmol, 2,0 g) se disolvió en THF seco (15 ml). Se añadió carbonato de potasio anhidro
 20 (15,5 mmol, 2,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C. Tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (13, 5 mmol, 3,2 g) se
 disolvió en DMF (2 ml) y se añadió gota a gota a 50°C. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h. Tras
 enfriar, la mezcla se desactivó con agua y se filtró. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las
 fases orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio.
 La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Esto produjo 2,1 g del compuesto
 25 del título en forma de mezcla de los isómeros (20/80). La purificación se realizó mediante cristalizaciones (CHCl₃ y
 clorobenceno para obtener 0,6 g del compuesto del título.

RMN ¹H (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).

(R)-7-Nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

(S)-2-[(R*)-3-(3-hidroxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-01 (2.84 mmol, 0,60g) se disolvió en
 diclorometano. Se añadió trietilamina (0,43 ml) y la mezcla se enfrió a 0° C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo
 35 (2,94 mmol, 0,34g) gota a gota a 0°C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. Se añadió una
 disolución de cloruro de hidrógeno 1 M (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas
 se combinaron. La fase orgánica se extrajo con agua y salmuera, y se evaporó a sequedad. El producto bruto se
 purificó mediante cristalización (EtOAc) para dar 0,48 g del compuesto del título.

RMN ¹H (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-dihidrobenzo [1,4]dioxin-2-ilmetil]piperidin-3-il]-fenol

(R)-7-Nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (0,98 mmol, 0,28 g) se disolvió en la
 mezcla de DMF (2,8 ml) y acetonitrilo (2,8 ml). NaHCO₃ (2,92 mmol, 0,25 g) y se añadió clorhidrato de (R*)-3-
 45 (piperidin-3-il) fenol. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h y después se añadió agua de
 enfriamiento (15 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La
 evaporación a sequedad proporcionó 0,36 g del producto bruto. La cromatografía instantánea, usando heptano/EtOA
 como eluyente y la cristalización (CHCl₃) proporcionó 83 mg del producto deseado.

RMN ¹H (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, 1 H), 4,33-4,34 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,94 (s, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 6,80 (d, 1H),
 50 6,91-6,95 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H).

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, los compuesto de fórmula I muestran propiedades
 farmacológicas interesantes; concretamente muestran una selectividad mejorada por el subtipo de adrenoreceptor
 55 alfa2 y/o una potencia aumentada. Dichas propiedades se demuestran en los ensayos farmacológicos que se
 presentan a continuación.

EXPERIMENTO 1: Determinación de la actividad agonística de alfa2A y alfa2C in vitro

En este experimento se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de manera estable con
 60 alfa2A y alfa2C o receptores alfa2D de roedor (Universidad de Turku, Finlandia) se transfectaron simultáneamente
 con el vector de expresión pCEP-Gα16 (Molecular Devices, CA, EE.UU.) y células transfectadas de manera estable
 con receptos adrenérgicos alfa2B humanos y ecuorina dirigida a mitocondrias (Euroscreen, Bélgica). Las células se
 mantuvieron se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95 % de aire. Las células se cultivaron en
 medio HAM F-12 suplementado con FCS al 10%, HEPES 25 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de
 65 estreptomycin, 500 µg/ml de gentamicina y 240 µg/ml de higomicina B. Las células se subcultivaron dos veces dos
 veces a la semana con tripsina al 0,25 % y EDTA 1 mM. La relación de subcultivo fue 1:5-1:20. El medio de

crecimiento se cambió cada 2 o 3 días. Todos los reactivos de cultivo procedían de Gibco. El día antes del experimento, las células se sembraron en placas de pared negra y fondo transparente de 96 pocillos a una densidad de 30.000-45.000 células/pocillo.

5 El medio de crecimiento se eliminó, y las células se incubaron con los compuestos de ensayo con el reactivo FLiPR Calcium 3 Assay (Molecular Devices, CA, USA) durante 1 h a 37°C en la oscuridad. Los compuestos de ensayo (concentraciones en células 100 pM - 10 µM) se disolvieron en Probenecid-Ringer compuesto de NaCl 150 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM, y probenecid 2,5 M (pH 7,4 ajustado con NaOH 1,0 M). La osmolaridad se ajustó a 322 miliosmoles con el osmómetro Osmostat® OM-6020 (DIC Kyoto Daiichi Kagaku Co. Ltd, Japón). Los cambios en el calcio intracelular se controlaron con el fluorímetro de barrido FLEXstation de sobremesa con estación de trabajo integrada para transferencia de fluidos (Molecular Devices, CA, EE.UU.) y se visualizaron con el programa informático SOFTmax PRO versión 3.2. Todos los experimentos se llevaron a cabo a 37°C. Los compuestos de ensayo disueltos en Probenecid-Ringer se aplicaron mediante la estación FLEX en el punto temporal de 17 s. El valor de la CI₅₀ para un compuesto de ensayo dado se determinó a partir de las curvas dosis-respuesta, comprendidas de 0,01 nM a 10 µM. Para determinar el antagonismo, las células se estimularon bien con adrenalina 100 nM o noradrenalina 200 nM, y los compuestos de ensayo se añadieron a las células al menos 5 minutos antes del experimento. Usualmente, se realizan cuatro réplicas para concentración, y siete niveles de dosis diferentes. Por ejemplo, si el número de placas de las que se obtienen resultados es de tres, se midieron, por tanto, 84 (4 * 7 * 3) pocillos para construir la relación dosis-respuesta. Las muestras se excitaron a 485 nm y la emisión se detectó a 525 nm con un filtro de corte de 515 nm. El tiempo de lectura fue de 60 s por pocillo y el valor de la sensibilidad del fotomultiplicador se ajustó a 15. El valor de la fluorescencia mínima, restado para cada pocillo, se utilizó en los cálculos. Se utilizó el programa informático SOFTmax PRO versión 3.2 para analizar los resultados. El ajuste de los resultados de dosis-respuesta del antagonista se llevó a cabo mediante la ecuación libre de Hill y los valores de CI₅₀ se ajustaron con la ecuación de Michaelis-Menten en Sigma Plot 8.0.

25

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad antagonista alfa2A y alf2c *in vitro*

Compuesto	CI ₅₀ /nM	
	Alfa2a	Alf2c
Compuesto del ejemplo 2	3780,6	11,4
Compuesto del ejemplo 12	374,1	19,6
Compuesto del ejemplo 18	>10000	69,5
Compuesto del ejemplo 29	4357,3	5,4
Compuesto del ejemplo 48	1470,4	7,4
Compuesto del ejemplo 28	776,2	9,5
Compuesto del ejemplo 61	2874,0	2,4
Compuesto del ejemplo 63	2726,4	0,8
Compuesto del ejemplo 69	1286,2	1,7
Compuesto del ejemplo 71	1154,0	1,1
Compuesto del ejemplo 72	635,4	0,9
Compuesto del ejemplo 74	345,7	7,4
Compuesto del ejemplo 86	8423,6	10,7
Compuesto del ejemplo 89	2141,0	0,6
Compuesto del ejemplo 96	5444,6	4,6

30 Los efectos *in vivo* de los compuestos de fórmula I se pueden demostrar con los ensayos farmacológicos que se describen en el documento WO 03/082866.

Los compuestos de fórmula I muestran una actividad antagonista alfa2C. La presente invención proporciona, de este modo, compuestos para uso como medicamento. También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades o dolencias donde un antagonista de alfa2C está indicado como útil. Adicionalmente, se describe un método para el tratamiento de enfermedades o dolencias donde un antagonista de alfa2C está indicado como útil. En dicho método, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que necesita dicho tratamiento. El uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o dolencias donde un antagonista de alfa2C está indicado como útil.

40

En una realización de la invención, la enfermedad o trastorno anteriormente mencionado donde está indicado un antagonista de alfa2C es un trastorno mental propagado por el estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, síndrome de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo u otras distonías focalizadas, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos, enfermedad de Huntington, un trastorno causado por la fluctuación en los niveles de hormonas sexuales, trastorno por pánico, enfermedad de Alzheimer o afección cognitiva leve; por ejemplo, un trastorno mental propagado por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo o enfermedad de

45

Alzheimer; tal como un trastorno mental propagado por estrés, depresión o esquizofrenia.

Los ejemplos representativos de psicosis inducida por los fármacos incluyen, pero no se limitan a, psicosis causada por el uso crónico de agentes dopaminérgicos.

5 Los ejemplos representativos de trastornos causados por la fluctuación en los niveles de hormonas sexuales incluyen, pero no se limitan a, síndrome premenstrual y sofocos.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía enteral, tópica o parenteral mediante cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración, y que comprende como mínimo un principio activo de fórmula I en un cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la materia. La fabricación de dichas formulaciones farmacéuticas es conocida en la materia.

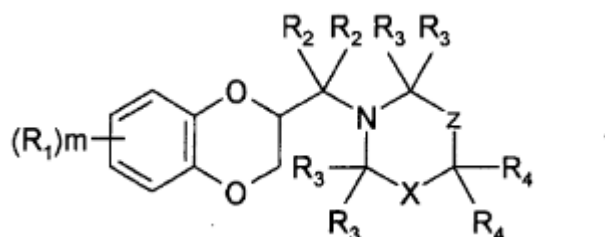
15 La dosis terapéutica a proporcionar a un sujeto que lo necesita variarán dependiendo del compuesto a administrar, la especie, la edad y el sexo del sujeto en tratamiento, la dolencia particular que se está tratando, así como la vida y el método de administración, y un experto lo sabe determinar con facilidad, De acuerdo con ello, la dosis típica para administración oral es desde 10 ng/kg a 100 mg/kg por día y para administración parenteral es de 1 ng/kg a 10 mg/kg para un mamífero adulto.

20 Los compuestos de la invención se proporcionan al sujeto como tales o combinados con uno o más principios activos, cada uno en su propia composición o parte o todos los principios activos combinados en una única composición, y/o con excipientes farmacéuticos adecuados. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen los excipientes y auxiliares de formulación utilizados habitualmente, tales como cargas, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulsionantes, estabilizantes, colorantes y/o conservantes.

25 Los compuestos de la invención se formulan en formas farmacéuticas mediante el uso de procedimientos de fabricación de conocimiento común en la industria farmacéutica. Las formas farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o disoluciones. Dependiendo de la vía de administración y de la forma galénica, la cantidad de principio activo en una formulación variará de forma típica entre 0,01 % y 100 % en peso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5

donde

X es C(R₅)(R₆) o C(R₇)(R_a);

Z es -[C(R₄)₂]_n- o un enlace individual;

10 R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, haloalquilo (C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, CN, NO₂, NH₂, mono o dialquilo(C₁-C₆)amino o carboxi;

R₂ es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C₁-C₆);

R₃ es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C₁-C₆);

15 R₄ es, independientemente en cada caso, H, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), hidroxialqueno(C₂-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, hidroxialcoxi(C₁-C₆) alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆);

o R₄ y R₄ unidos ambos al mismo átomo de carbono del anillo forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un grupo -(C=O);

R₅ es H o hidroxilo;

20 o R₄ y R₅ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman un enlace entre los átomos de carbono del anillo al cual se unen;

R₆ es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) R₉;

R₇ es alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-;

25 R₈ es hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialqueno(C₂-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O) alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-S-, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)-S-

30 alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O) alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-O-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-O-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-N(R₁)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), CN, NO₂, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-alquilo-(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-, (R₁₀)₂N-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-alquilo(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alquil-(O=S=O)-alquil, carboxi, R₁₁-(O=S=O)-, R_n-(O=S=O)-O- o (C₁-C₆)alcoxi-(C₁-C₆)alcoxi;

35 o R₄ y R₈ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo de fenilo condensado, donde dicho anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-;

40 o R₄ y R₈ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico condensado saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)- u oxo; o R₇ y R₈ forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico saturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado o de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre N, O, y S, donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) u oxo;

45 R₉ es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, hidroxialquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialqueno(C₂-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), fenilalcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi(C₁-C₆)-(C=O) alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-S-, alquilo(C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil(C₁-C₆)-(C=O)-O-

50

55

50

55

50

55

50

55

50

55

50

55

50

- alquilo(C₁-C₆), hidroxi-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆), hidroxi-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)-S-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-alquil(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-S-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O) alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) alquilo(C₁-C₆)alcoxi-(O=S=O)-(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆) alquil (C₁-C₆)-O-(O=S=O)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-O-(O=S=O)-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-O-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-N(R₁₀)-alquilo(C₁-C₆), hidroxialcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), CN, NO₂, (R₁₀)₂N-, (R₁₀)₂N-alquilo-(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-, (R₁₀)₂N-(C=O)-alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-alquil(C₁-C₆)-S-alquilo(C₁-C₆), (R₁₀)₂N-(C=O)-alquil(C₁-C₆)-(O=S=O)-(C₁-C₆)alquilo, carboxi, R₁₁-(O=S=O)- o R₁₁-(O=S=O)-O-; o R₉ y R₉ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo de fenilo condensado, un anillo carbocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico condensado insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre O y S, donde dicho fenilo, anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) siendo cada uno independientemente hidroxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxialquil(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆) (alcoxi(C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-(C=O)- o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-; R₁₀ es, independientemente en cada caso, H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)-(C=O)- o R₁₁(O=S=O)-; R₁₁ es, independientemente en cada caso, hidroxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o mono o dialquilamino (C₁-C₆); m es 0, 1 o 2; y n es 1 o 2;
- o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptable;
- con la condición de que el compuesto no sea 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, 2-(2,3-dihidrobenczo[1 ,4]dioxin-2-ilmetil)-6, 7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinilina, 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-6, 7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-1 ,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o 1-(2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-2-ilmetil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde Z es -[C(R₄)₂]_n- y n es 1.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R₂ es H, R₃ es H y R₄ es, independientemente en cada caso, H, hidroxi o alquilo (C₁-C₆).
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde m es 0; o donde m es 1 y R₁ es hidroxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o halógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es C(R₅)(R₆); y/o donde R₅ es H, y/o donde R₆ es fenilo sustituido con un sustituyente R₉; y R₉ es hidroxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi(C₁-C₆) o (R₁₀)₂N-.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es C(R₇)(R₈); y/o donde R₇ es alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-; y/o donde R₈ es hidroxialquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), (alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆) o hidroxialcoxi(C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆).
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde X es C(R₅)(R₆) o C(R₇)(R₈); Z es -[C(R₄)₂]_n- o un enlace individual; R₁ es, independientemente en cada caso, hidroxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, alcoxi(C₁-C₆)fenilo o NO₂; R₂ es, independientemente en cada caso, H; R₃ es, independientemente en cada caso, H; R₄ es, independientemente en cada caso, H, hidroxi o alquilo(C₁-C₆); o R₄ y R₄ unidos ambos al mismo átomo de carbono del anillo forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un grupo -(C=O); R₅ es H; o R₄ y R₅ unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman un enlace entre los átomos de carbono del anillo al cual se unen;
- R₆ es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) R₉;
- R₇ es alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)-(C=O)-;

- R_8 es hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxialquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alquenoiloxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-, alcoxi (C_1-C_6)-(C=O) alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), hidroxilo-(C=O)-alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), hidroxialquil (C_1-C_6)-S-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-S-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(O=S=O)-O-alquilo (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), CN, $(R_{10})_2N$ -alquilo (C_1-C_6), $(R_{10})_2N$ -(C=O)-, carboxilo, o alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6);
 o R_4 y R_8 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo de fenilo condensado, donde dicho anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) que son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-.
 o R_4 y R_8 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo carbocíclico condensado saturado de 6 miembros donde dicho anillo carbocíclico está no sustituido;
- R_9 es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxialquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), fenilalcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-, alquilo (C_1-C_6)-(C=O)-O-, hidroxilo-(C=O)-alcoxi (C_1-C_6), CN, $(R_1O)_2N$ -, $(R_{10})_2N$ -(C=O)-, R_{11} -(O=S=O)-o $R_1dO=S=O$ -O-;
 o R_9 y R_9 unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes forman, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales se unen, un anillo heterocíclico condensado saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(S) seleccionados entre O, donde dicho fenilo, anillo carbocíclico o heterocíclico está no sustituido;
- R_{10} es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C_1-C_6),
 R_{11} es, independientemente en cada caso, alquilo (C_1-C_6) o haloalquilo (C_1-C_6);
 m es 0, 1 o 2; y
 n es 1 o 2.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7;
 donde
 X es $C(R_5)(R_6)$ o $C(R_7)(R_8)$;
 Z es $-[C(R_4)_2]_{n-}$;
 R_1 es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), o halógeno;
 R_2 es, independientemente en cada caso, H;
 R_3 es, independientemente en cada caso, H;
 R_4 es, independientemente en cada caso, H;
 R_5 es H;
 R_6 es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) R_9 ; R_7 es alquilo (C_1-C_6),
 R_8 es hidroxialquilo (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_1-C_6), (alcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) o hidroxialcoxi (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6)).
 R_9 es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxialcoxi (C_1-C_6) o $(R_{10})_2N$;-
 R_{10} es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C_1-C_6),
 m es 0 o 1;
 n es 1.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7;
 donde
 X es $C(R_5)(R_6)$ o $C(R_7)(R_8)$;
 Z es un enlace simple;
 R_1 es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), o halógeno;
 R_2 es, independientemente en cada caso, H;
 R_3 es, independientemente en cada caso, H;
 R_4 es, independientemente en cada caso, H;
 R_5 es H;
 R_6 es fenilo no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyente(S) R_9 ;
 R_7 es alquilo (C_1-C_6);
 R_8 es hidroxialquilo (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6) o hidroxialcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6);
 R_9 es, independientemente en cada caso, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, hidroxialcoxi (C_1-C_6) o $(R_{10})_2N$;-
 R_{10} es, independientemente en cada caso, H o alquilo (C_1-C_6);
 m es 0 o 1;
 n es 1.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es 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-metoxifenil) 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-metoxifenil)piperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-p-tolilpiperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-(4-metoxifenil) piperidina, 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-o-tolil piperidina, 4-[1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol, 1-

fluorometoxi-fenil)-piperidina, éster metílico del ácido 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pyrrolidin-3-il]-metanol, 2-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-3-metil-pyrro lidin-3-il metoxil-etanol, 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il metil)-3-metoximetil-3-metil-pirrolidina o 3-[(R)-1-(S)-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperidin-3 il]-fenol.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil] 3-(3-fluorofenil)piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es (R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil] 3-(3-metoxifenil)piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es (R*)-3-{1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es (3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenil)metanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es 2-(3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenoxi)etanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es 3-(3-{(R*)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]piperidin-3-il}fenoxi)propan-1-ol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es (R*)-3-[1-((S)-7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)piperidin-3-il]fenol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es {(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]3-metilpiperidin-3-il}metanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es 2-[(S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-metilpiperidin-3-ilmetoxi]-etanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; donde el compuesto es (S)-1-[(S)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-il)metil]-3-(2-metoxietoximetil)-3-metilpiperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para usar como medicamento.
- 40 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para usar en el tratamiento de una enfermedad o dolencia donde se indica como útil un antagonista de alfa2C.
- 45 23. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 22, donde la enfermedad o dolencia es un trastorno mental propagado por el estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, síndrome de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo u otras distonías focalizadas, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos, enfermedad de Huntington, un trastorno causado por la fluctuación en los niveles de hormonas sexuales, trastorno por pánico, enfermedad de Alzheimer o afección cognitiva leve.
- 50 24. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, donde la composición comprende adicionalmente al menos otro principio activo.