

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 862**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14	(2006.01) C07D 401/04	(2006.01)
C07D 209/20	(2006.01) A61K 31/404	(2006.01)
C07D 409/08	(2006.01) A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01) A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	
C07D 401/06	(2006.01)	
C07D 307/81	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 333/58	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2007 E 07801431 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2044016**

54 Título: **Derivados de 1-aminociclohexano y de 1-ciclohexeno 4-heteroaril-sustituídos que tienen efecto sobre el sistema receptor opioide**

30 Prioridad:

18.07.2006 DE 102006033109

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

11.03.2013

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**ZEMOLKA, SASKIA;
SCHUNK, STEFAN;
ENGLBERGER, WERNER;
KÖGEL, BABETTE-YVONNE;
LINZ, KLAUS;
SCHICK, HANS;
SONNENSCHNITT, HELMUT;
GRAUBAUM, HEINZ y
HINZE, CLAUDIA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 397 862 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 1-AMINOCICLOHEXANO Y DE 1-CICLOHEXENO 4-HETEROARIL-SUSTITUIDOS QUE TIENEN EFECTO SOBRE EL SISTEMA RECEPTOR OPIOIDE

5

La presente invención se refiere a derivados heteroaril-sustituidos, a métodos para su producción, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de los derivados heteroaril-sustituidos para la producción de medicamentos.

- 10 El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el
- 15 paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

- Los opioides- μ clásicos, como la morfina, son muy eficaces para la terapia de los dolores severos a muy severos y tienen gran importancia en el tratamiento del
- 20 dolor. Sin embargo, además de influir en el receptor opioide- μ , puede resultar ventajoso influir también en otros receptores opioides, en particular en el receptor ORL-1, ya que los opioides- μ puros también presentan efectos secundarios no deseables, como estreñimiento y depresión respiratoria, y además pueden producir dependencia. Los receptores opioides δ , κ y ORL-1 también intervienen
- 25 en eventos de dolor (Opioids: Introduction, pp. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476, en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

- El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la
- 30 memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, pp. 1858-1864) y muchos otros procesos. En el artículo de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283) se muestra

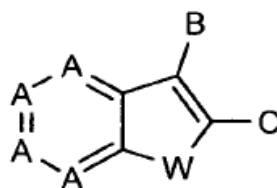
una sinopsis de las indicaciones o los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar una función. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la alimentación, influencia en agonistas- μ como la morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción a opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la distribución de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y, en consecuencia, enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, provocación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, metabolismo electrolítico, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes de las vías respiratorias, reflejo de micturición (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

En el estado actual de la técnica (WO 02090317) se conocen compuestos estructuralmente similares con afinidad por el receptor ORL-1, no describiéndose afinidad por el receptor opioide- μ . En estos compuestos, sin embargo, el anillo heterarilo está enlazado al anillo ciclohexano mediante un nitrógeno.

En el documento WO 99/51576 se describen derivados N-ariloxietilamina y del documento WO 2004/043967 se conocen derivados ciclohexano espirocíclicos.

El objeto de la presente invención es proporcionar fármacos adicionales que actúan sobre el sistema receptor opioide y, por tanto, son particularmente apropiados para el tratamiento de diferentes enfermedades asociadas a este sistema, o para su administración en las indicaciones asociadas al mismo.

Así, son objeto de la invención los derivados heteroarilo-sustituídos de fórmula general I,



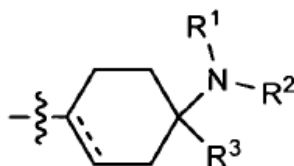
I

donde

A representa N o CR⁷⁻¹⁰, donde A es N dos veces como máximo;

W representa O, S o NR⁴, con la condición de que, cuando W es O o S, A significa CR⁷⁻¹⁰;

- 5 uno de los grupos B o C denota H, alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, COR¹², SO₂R¹², arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;
- 10 cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; y el otro grupo B o C representa



donde

 representa un enlace simple o doble;

- 15 R¹ y R² representan, en cada caso independientemente uno de otro, H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;
- 20 o los grupos R¹ y R² representan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, siendo R¹¹ H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido,
- 25

C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)alquilo(C₁₋₅), en cada caso sustituido o no sustituido; y

5 R³ representa alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unidos mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;

10 R⁴ representa H; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; COR¹²; SO₂R¹²; siendo R¹²H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

20 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, NHC(O)NHR¹³, NHC(O)R¹³, NH(CNR¹³)NHR¹³, SO₂NHR¹³, alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₈) mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo mono o polisustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unidos mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; siendo R¹³H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unidos mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;

o R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado anteriormente indicado y R^{10} representa, junto con B, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y, por tanto, R^{10} y B forman un anillo de seis miembros,

5 R^{14} y R^{15} representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), mono o polisustituido o no sustituido;

10 o R^{14} y R^{15} juntos forman $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$, siendo $R^{16}\text{H}$, alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

donde la expresión “cicloalquilo” o “cicloalquilo(C_{3-8})” se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de
15 hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos, incluyendo cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O, y donde un anillo cicloalquilo también puede estar condensado con otro anillo, saturado o insaturado (también
20 aromático);

donde la expresión “arilo” se refiere a hidrocarburo aromáticos, que también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y donde cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los
25 sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo;

donde la expresión “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno, azufre
30 y oxígeno, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y pudiendo el heterociclo estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En

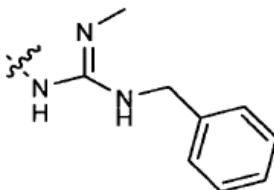
el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo, pudiendo el heterociclo puede formar parte también de un sistema bicíclico o policíclico;

- 5 donde los grupos mencionados alquilo(C₁₋₈), alquilo(C₁₋₅), alquilo(C₁₋₃), alquilenilo(C₁₋₃) o cicloalquilo(C₃₋₈) pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, OCF₃, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)-OH, =O, alquilo(C₁₋₆), bencilo, O-bencilo, O-
 10 fenilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, NHC(=O)alquilo(C₁₋₆), OC(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂-alquilo(C₁₋₆);

- donde los grupos arilo o heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-
 15 alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆) o fenoxi;

en forma de racematos; de enantiómeros, diastereómeros, mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o un diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

- 20 Cuando un grupo, por ejemplo R¹³, está presente más de una vez en un compuesto, como en el caso de NH(CNR¹³)NHR¹³, el grupo puede tener dentro de la misma molécula diferentes significados. Así, puede significar NH(CNR¹³)NHR¹³, por ejemplo



- 25 En el sentido de la presente invención, las expresiones "alquilo(C₁₋₈)", "alquilo(C₁₋₃)" y "alquilo(C₁₋₅)" comprenden grupos hidrocarburo no cíclicos saturados o insaturados, que pueden ser lineales o ramificados, así como no sustituidos o mono o polisustituidos, de 1 a 8, 1 a 3 o 1 a 5 átomos de C, respectivamente, esto es alcanilo(C₁₋₈), alquilenilo(C₂₋₈) y alquiniilo(C₂₋₈), o

alcanilo(C₁₋₃), alquenilo(C₂₋₃) y alquinilo(C₂₋₃), o alcanilo(C₁₋₅), alquenilo(C₂₋₅) y alquinilo(C₂₋₅). Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo y octinilo. Son particularmente ventajosos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo.

Para los fines de la presente invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C₃₋₈)" significa hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo ser los hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), no sustituidos o sustituidos una o varias veces. Con relación con cicloalquilo, el término comprende también cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O. A veces, los anillos cicloalquilo que contienen heteroátomos se denominan en la literatura "anillos heterociclilo"; en el sentido de la presente invención, estos "anillos heterociclilo" están cubiertos explícitamente por el término cicloalquilo(C₃₋₈). Por tanto, en la descripción y en las reivindicaciones el término "cicloalquilo(C₃₋₈)" denota en cada caso "cicloalquilo(C₃₋₈)(sin heteroátomos en el anillo)" y también "un anillo heterociclilo de tres a ocho miembros". El anillo cicloalquilo puede estar condensado también con un anillo adicional, el cual puede ser saturado, insaturado (también aromático). Preferentemente, el cicloalquilo(C₃₋₈) se selecciona del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también entre tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo. Son particularmente preferentes ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahydroquinolinilo, piperidilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiazolinilo.

En el sentido de la presente invención, la expresión "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos, entre otros, fenilos y naftilos. Los grupos arilo pueden estar condensados también con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos, de manera que el grupo arilo forma un sistema de anillo aromático de 20 átomos de carbono como máximo. Cada uno de estos grupos arilo(C₆₋₂₀) puede estar no sustituido o mono o polisustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición arbitraria y posible del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, el cual puede estar en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces. Es particularmente ventajoso el grupo fenilo.

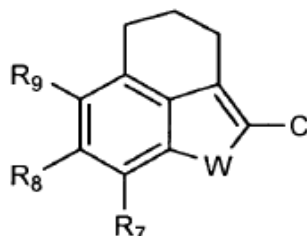
La expresión "heteroarilo" se refiere a un grupo cíclico aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos 1, opcionalmente también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y donde el heterociclo puede estar no sustituido o mono o polisustituido; en caso de sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición arbitraria y posible del heteroarilo. El heterociclo puede ser parte también de un sistema bicíclico o policíclico con un total de 20 miembros del anillo. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo consistente en pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, benzimidazolilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo o oxadiazolilo, pudiendo unirse los compuestos de estructura general I mediante cada miembro de anillo arbitrario y posible del grupo heteroarilo. Son particularmente preferentes piridilo, imidazolilo, tienilo, benzimidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirazolilo y tetrazolilo.

Para los fines de la presente invención, la expresión "arilo o heteroarilo unido mediante un alquilo(C₁₋₃)", donde alquilo(C₁₋₃) y arilo o heteroarilo tienen el

significado anteriormente definido, significan que el grupo arilo o heteroarilo está unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₃) con el compuesto de estructura general I. Particularmente ventajosos en el sentido de la presente invención son bencilo, metilpiridilo y fenetilo.

- 5 En referencia a “alquilo” o “cicloalquilo” se entiende con el término “sustituido” en el sentido de la presente invención la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OC(=O)alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, OCF₃, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)OH, =O, alquilo(C₁₋₆), bencilo, O-
10 bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, NHC(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂-alquilo(C₁₋₆), debiéndose entender por grupo polisustituidos aquellos que están sustituidos varias veces en átomos diferentes o en el mismo átomo, esto es dos o tres veces, por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃, o en diferentes como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.
- 15 La polisustitución puede llevarse a cabo usando el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes. Con particular preferencia, para los fines de la presente invención “mono o polisustituido” significa referencia a alquilo, la sustitución con F, Cl, NH₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OC(=O)alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), OH, =O, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, NHC(=O)alquilo(C₁₋₆) y CO₂-alquilo(C₁₋₆).
- 20 Con relación a “arilo” y “heteroarilo” se entiende en el sentido de la presente invención por “mono o polisustituido” la sustitución una o varias veces, esto es dos, tres o cuatro veces, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema cíclico por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆)OH, C(=O)-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃,
25 alquilo(C₁₋₆), en uno u opcionalmente en diferentes átomos (pudiendo estar sustituido a su vez el sustituyente opcionalmente). La sustitución múltiple se realiza con el mismo o con diferentes sustituyentes. Para “arilo” y “heteroarilo” los sustituyentes preferentes son F, Cl, CN, NH₂, NO₂, SH, OH, O-alquilo(C₁₋₆), C(=O)-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃ y alquilo(C₁₋₆). Son
30 particularmente preferentes son F y Cl.

Los compuestos de la invención donde R^{10} junto con B representa -CH₂CH₂CH₂- y, por tanto donde R^{10} y B forman un anillo de seis miembros, tienen la siguiente fórmula general:



5 donde los demás grupos tienen el significado indicado anteriormente.

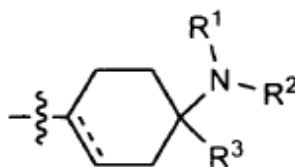
En el sentido de la presente invención, por el término "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del respectivo principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son compatibles fisiológicamente, en particular para su aplicación a humanos y/o mamíferos. Son preferentes el clorhidrato, citrato, hemicitrato y metanosulfonato, en particular el metanosulfonato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, málico, maleico, cítrico, glutamínico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido

10 sacarínico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3-o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Son especialmente preferentes los ácidos cítrico, metanosulfónico y clorhídrico, en particular el ácido metanosulfónico.

20 Por el término (CH₂)₃₋₆ o (CH₂)₄₋₅ debe entenderse -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, respectivamente.

Preferentemente R^1 y R^2 no significan H a la vez.

Son preferentes los compuestos donde C representa



25

y B representa H, alquilo (C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o

ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, COR^{12} , SO_2R^{12} ; arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido.

Son también preferentes los compuestos donde  representa un enlace simple.

En una realización preferente de los compuestos de la invención, los grupos alquilo(C_{1-8}), alquilo(C_{1-5}), alquilo(C_{1-3}) o alquileo(C_{1-3}) o cicloalquilo(C_{3-8}) pueden estar sustituidos una o varias veces con F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), NH-alquilo(C_{1-6})OH, $\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_{1-6}))_2$, $\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})\text{OH})_2$, NO_2 , SH, S-alquilo(C_{1-6}), S-bencilo, OCF_3 , O-alquilo(C_{1-6}), OH, O-alquilo(C_{1-6})OH, =O, alquilo(C_{1-6}), bencilo, O-bencilo, O-fenilo, $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo(C_{1-6}), CO_2H , $\text{NHC}(=\text{O})$ -alquilo(C_{1-6}), $\text{OC}(=\text{O})$ -alquilo(C_{1-6}), CO_2 -alquilo(C_{1-6}); y los grupos arilo o heteroarilo anteriormente referidos pueden estar mono o polisustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), NH-alquilo(C_{1-6})OH, $\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_{1-6}))_2$, $\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_{1-6})\text{OH})_2$, NO_2 , SH, S-alquilo(C_{1-6}), OH, O-alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6})OH, $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo(C_{1-6}), CO_2H , CO_2 -alquilo(C_{1-6}), CF_3 , OCF_3 , alquilo(C_{1-6}) o fenoxi,

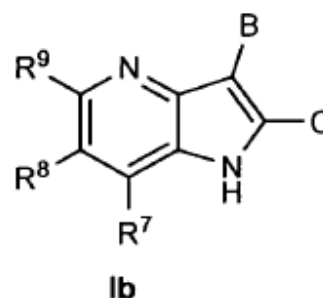
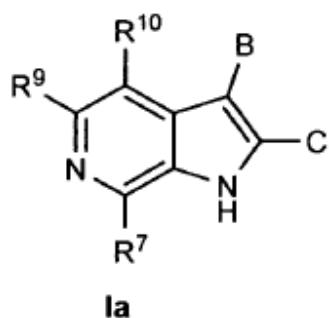
en forma de racematos; de enantiómeros, diastereómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o un diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

En los compuestos de la invención, los grupos o sustituyentes descritos a continuación como preferentes pueden combinarse con el significado más amplio de los demás grupos, pero también con los significados preferentes para otros grupos o sustituyentes.

Son preferentes los derivados heteroaril-sustituidos donde W representa NR^4 .

Son también preferentes los derivados heteroarilo donde A representa CR^{7-10} o donde la fórmula general I adopta el significado de las fórmulas generales Ia y

Ib:



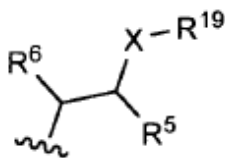
Son además preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H, alquilo (C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o los
 5 grupos R^1 y R^2 forman juntos un ciclo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

Son particularmente preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, CH_3 o H, no siendo R^1 y R^2 simultáneamente H, o R^1 y R^2 forman juntos un ciclo y significan
 10 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ o $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$. Son particularmente preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R^1 y R^2 representan CH_3 o H, no siendo R^1 y R^2 H a la vez.

También son preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R^3 representa alquilo (C_{1-6}), ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces;
 15 ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo unido mediante un grupo alquilo (C_{1-3}) saturado lineal; en particular R^3 representa butilo, fenilo, tiofenilo, tiazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, 1,2,4-triazolilo, benzimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo o benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso
 20 no sustituido o sustituido una o varias veces, unido mediante un grupo alquilo (C_{1-3}) saturado lineal.

Son particularmente preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R^3 representa fenilo, 4-fluorofenilo, bencilo, butilo o benzotiofenilo.

También son preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde B o C representan



, donde X es O, NR^{20} , S o CH_2 ; R^5 es $=O, H$, $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} ; alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; o arilo o heteroarilo, mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo mono o polisustituido o no sustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3}); R^6 es H , F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , SO_2OR^{13} , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, mono o polisustituido o no sustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3}); o R^5 y R^6 significan juntos $(CH_2)_n$, con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 , pudiendo estar sustituidos átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN o alquilo(C_{1-5}); R^{19} significa H , arilo, bencilo; $C(=O)$ alquilo(C_{1-5}), alquilo(C_{1-5}) y R^{20} significa H o alquilo(C_{1-5}).

Preferentemente R^5 representa H , CH_3 , CH_2OH , $COOH$ o $COOCH_3$, en particular H .

Son también preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R^6 representa H , alquilo(C_{1-5}), arilo o arilo unido mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en particular H .

Son también preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde B o C representan $(CH_2)_{1-4}-R^{21}$, siendo R^{21} H , OH , SH , COO -alquilo(C_{1-6}), $COOH$, $OC(=O)$ alquilo(C_{1-6}), NH_2 , $NHC(=O)$ -alquilo(C_{1-6}) o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces, preferentemente fenilo, benzimidazol, piridilo, triazolilo, fenilo, pirazolilo, tetrazolilo o imidazolilo, pirrolidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiazolidinilo, isoindolinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclohexilo, piperidilo, pirrolidinilo o ciclopropilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.

Son particularmente preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R²¹ representa OH, SH, COOCH₃, COOH, OC(=O)CH₃, NH₂, NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CH₂C(CH₃)₃; o fenilo, bencimidazol, piridilo, triazolilo, fenilo, pirazolilo, tetrazolilo o imidazolilo, en cada caso no sustituido o sustituido con COOCH₃, CH₃; o ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahydroquinolinilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con =O o CH₃.

También son preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde B significa cicloalquilo(C₃₋₈), en particular ciclopropilo.

Además, son preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa, independientemente uno de otro, H, metilo; etilo; propilo; butilo; piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ o N(CH₃)₂ o NO₂. En particular los derivados heteroarilo sustituidos donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, NO₂, CN, CF₃, OCH₃, OCF₃ u OH.

Son particularmente preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan H.

Son también preferentes los derivados heteroarilo sustituidos donde R⁴ significa H, alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₈), alquilo(C₁₋₆), no sustituido o sustituido una o varias veces; o SO₂-fenilo o CO-fenilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces, en particular R⁴ es metiloxirano, CH₂CH(OH)CH₂N(CH₃)₂, SO₂-fenilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂NHCH₃ o CH₃.

Son particularmente preferentes además los derivados heteroarilo sustituidos donde R⁴ representa H.

Los derivados heteroarilo sustituidos particularmente preferentes son aquellos seleccionados de entre:

- 1) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 3) Acetato de (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etilo, clorhidrato
- 4) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(3-aminopropil)-1H-indol, citrato
- 6) (±)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato

- 7) (±)-2-(5,6-dicloro-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 8) (±)-2-(2-(4-morfolin-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 9) (±)-2-(4,6-dicloro-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 5 10) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 11) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-(piridin-3-il)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 10 13) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-nitro-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 14) (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 15 15) (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 16) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 17) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 18) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 19) 2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, citrato
- 20 20) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida, citrato
- 21) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida, citrato
- 25 22) (±)-2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
- 23) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
- 24) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol
- 30 25) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol, citrato
- 26) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato

- 27) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato
- 28) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato
- 5 29) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol, citrato
- 30) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 31) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 32) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-
10 b]piridina, citrato
- 33) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol, clorhidrato
- 34) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol
- 35) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol
- 15 36) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol
- 37) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol, clorhidrato
- 38) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato
- 20 39) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol
- 40) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato
- 41) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol, clorhidrato
- 25 42) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol
- 43) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol
- 44) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol
- 45) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 30 46) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 47) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 48) (±)-3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-

- ol, citrato
- 49) (±)-3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato
- 51) (±)-2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona
- 52) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 53) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 54) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 55) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 56) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 57) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 58) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol, citrato
- 59) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 60) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 61) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 62) N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida, citrato
- 63) (±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-acetamida
- 64) (±)-N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida
- 65) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-fluor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 66) (±)-2-(2-(4-bencil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-

- 3-il)etanol
- 67) (±)-2-(5-fluor-2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol
- 5 68) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 69) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 70) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 71) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 10 72) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 73) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 74) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 15 75) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 76) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 77) 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 20 78) 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 79) 1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato
- 25 80) 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 81) 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 82) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 30 83) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 84) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato

- 85) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 86) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 5 87) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 88) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 89) 4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
10 fenilciclohexanoamina, citrato
- 90) 4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 91) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 15 92) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 93) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 94) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 20 95) 4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 96) 4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 25 97) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 98) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 99) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 30 100) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 101) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato

- 102) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 103) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 5 104) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 105) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 106) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 10 107) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 108) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 15 109) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 110) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 111) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 20 112) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:1)
- 113) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 25 114) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 115) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 116) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 30 117) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 118) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol
- 119) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol

- 120) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 121) 1-butil-N,N-dimetil-4(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 5 122) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 123) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 124) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluormetoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 10 125) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 126) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 15 127) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 128) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 129) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 20 130) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 131) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 132) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 133) 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 25 134) 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 135) 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, cloridrato
- 136) 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 30 137) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato
- 138) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato
- 139) 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,

- citrato
- 140) 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 141) 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 5 142) 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 143) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 144) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato
- 10 145) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 146) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 147) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 148) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 149) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 150) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 151) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 152) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 20 153) Ácido 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propanoico, clorhidrato
- 156) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 157) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, clorhidrato
- 158) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 25 159) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 160) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 161) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 162) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 30 163) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 164) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato

- 165) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:4)
- 166) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 5 167) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 168) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 169) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 10 170) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 171) Ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato
- 15 172) Ácido 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato
- 173) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butan-1-ol, clorhidrato
- 174) Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 20 175) Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 176) Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 25 177) Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 178) Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 179) Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 30 180) 3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato
- 181) 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato
- 182) 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,

- clorhidrato
- 183) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
clorhidrato
- 184) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
5 clorhidrato
- 185) Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo,
clorhidrato
- 186) Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo,
clorhidrato
- 10 187) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-
diona
- 188) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-
diona
- 189) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
15 fenilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 190) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanoamina, citrato
- 191) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-
triazol-4-carboxilato de metilo, citrato
- 20 192) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-
triazol-4-carboxilato de metilo, citrato
- 193) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanoamina, citrato
- 194) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
25 fenilciclohexanoamina, citrato
- 195) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanoamina, citrato
- 196) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 30 197) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-
il)ciclohexanoamina, citrato
- 198) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-
il)ciclohexanoamina, citrato
- 199) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-

- il)ciclohexanoamina, citrato
- 200) N,N-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 201) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 5 202) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 203) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 10 204) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 205) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 206) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 207) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 208) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 20 209) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 210) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 211) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 25 212) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 213) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 30 214) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 215) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 216) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-

- fenilciclohexanoamina, citrato
- 217) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 218) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 5 219) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol
- 220) Acetato de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etilo
- 221) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 10 222) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 223) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 224) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 225) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 226) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 227) 4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 228) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 20 229) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina
- 230) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina, citrato
- 231) (±)-4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- 232) (±)-4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohex-3-enamina
- 25 233) (±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol, clorhidrato
- 234) (±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol, clorhidrato
- 235) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 30 236) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 237) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina, clorhidrato
- 238) 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanamina, clorhidrato

- 239) (±)-4-(benzofuran-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohex-3-enamina,
clorhidrato
- 240) (±)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina,
citrato
- 5 241) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzofuran-3-il)etanotiol,
citrato
- 242) (±)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina,
citrato
- 243) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 10 244) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina,
citrato
- 246) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-
1-il)propan-2-ol
- 247) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-
15 fenilciclohexanoamina
- 248) 4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
- 249) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 250) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 251) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-
20 1H-indol
- 252) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-
il)etil)-1H-indol
- 253) (±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 254) (±)-2-(4-(metilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 25 255) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol,
citrato
- 256) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina,
citrato
- 257) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina,
30 citrato
- 258) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- 259) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, bromhidrato
- 260) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 261) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,

- citrato
- 262) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 263) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- 5 264) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 265) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 266) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato
- 267) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato
- 268) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 10 269) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 270) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, clorhidrato
- 271) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, clorhidrato
- 15 272) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 273) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propan-1-ol, citrato
- 274) 1-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)-3-(metilamino)propan-2-ol, citrato
- 20 275) 1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato
- 276) 1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato
- 277) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea, citrato
- 25 278) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea, citrato
- 279) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato
- 30 280) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato
- 281) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano-sulfonamida, citrato
- 282) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano-

- sulfonamida, citrato
- 283) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benceno-sulfonamida, citrato
- 284) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato
- 5 285) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato
- 286) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, citrato
- 10 287) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, citrato
- 288) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benzamida, citrato
- 289) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 15 290) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 291) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 20 292) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 293) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 294) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 295) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 25 296) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina
- 297) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 298) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato
- 30 299) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato
- 300) 2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-1-il)etanol, cloridrato

- 301) ($\pm$)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol),
clorhidrato
 - 302) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina,
clorhidrato
 - 5 303) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-
il)ciclohexanoamina, clorhidrato
 - 304) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-
il)ciclohexanoamina, clorhidrato
 - 305) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina
 - 10 306) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina
 - 307) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol
- en forma de racematos; de enantiómeros, diastereómeros, mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

- 15 Las sustancias de la invención actúan, por ejemplo, sobre el receptor opioide μ , relevante en relación con diferentes enfermedades, por lo que son apropiados como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por tanto, otro objeto de la invención son los medicamentos que contienen al menos un derivado heteroaril-sustituido de la invención, así como opcionalmente aditivos y/o
- 20 coadyuvantes apropiados y/o opcionalmente otros principios activos.

- Los medicamentos según la invención contienen, además de al menos un derivado heteroarilo-sustituido de la invención, en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como
- 25 medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, tabletas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en *spray* o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, peroral, parenteral,
 - 30 intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas,

granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y *sprays*. Los derivados heteroarilo de la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes
5 promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados heteroaril-sustituidos de la invención de forma retardada. Los derivados heteroaril-sustituidos de la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por
10 ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la
15 enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado heteroaril-sustituido sustituido de la invención.

El receptor ORL-1 y el receptor μ -opioide han sido identificados principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados heteroarilo-sustituidos según
20 la invención se pueden utilizar para producir medicamentos para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico o de dolor inflamatorio.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado heteriarilo según la invención para producir un medicamento para el
25 tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico o del dolor inflamatorio.

Otro objeto de la invención es el uso de un derivado heteroarilo-sustituido de la invención para producir un medicamento destinado al tratamiento de estados de angustia, estrés y síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia,
30 enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas generales, disfunciones del aprendizaje y la memoria (como nootrópico),

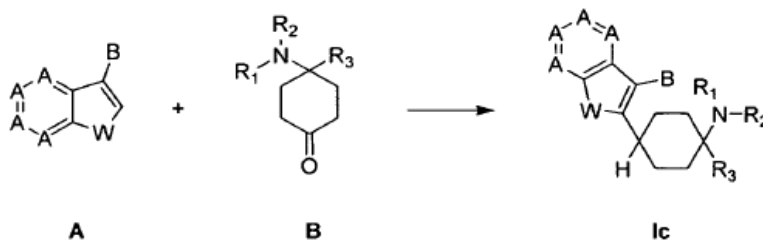
síntomas de privación, abuso y/o dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, disfunciones auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, 5 obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y 10 el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.

En una de las utilidades arriba indicadas puede ser preferible que el derivado heteroarilo-sustituido se encuentre en forma de diastereoisómero y/o 15 enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de los diastereoisómeros y/o enantiómeros

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o humano que requiera un tratamiento contra el dolor, en particular dolor 20 crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado heteroarilo-sustituido según la invención, o de un medicamento según la invención.

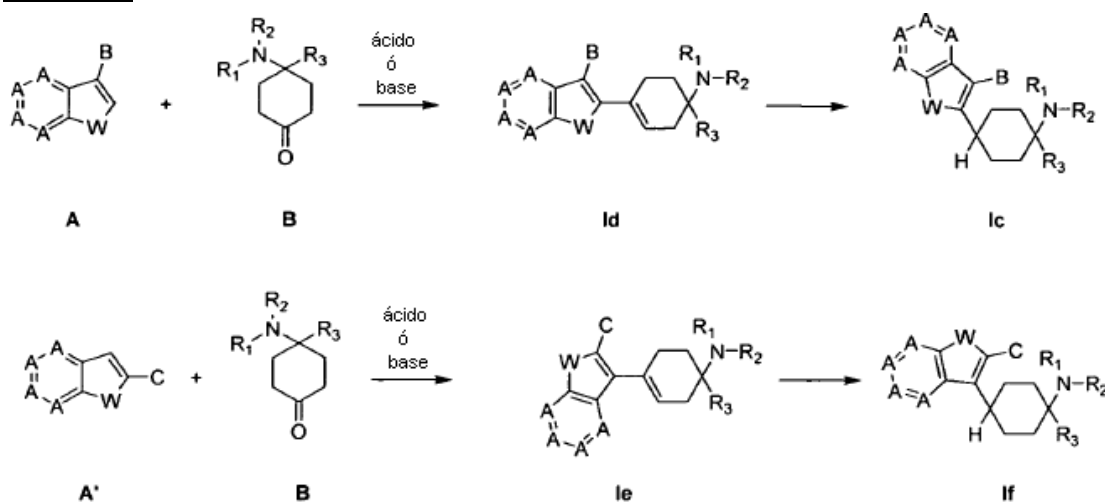
Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados heteroarilo-sustituidos según la invención tal como se indica en la 25 siguiente descripción y en los ejemplos.

Método 1



Para la producción de las aminas de fórmula general Ic, las cetonas B se transforman con los heteroaromáticos A, en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo acetato de etilo, cloroformo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), acetonitrilo (MeCN) o nitrometano, junto
 5 con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo HCl, HBr, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o sin disolventes en un ácido orgánico o inorgánico o en una mezcla de ácidos, a temperaturas entre 0°C y 150°C, opcionalmente empleando radiación microondas. A continuación, se adiciona un agente reductor orgánico
 10 o inorgánico, por ejemplo trietilsilano o estaño en polvo, y se hace reaccionar a temperaturas entre 0°C y 150°C, opcionalmente con radiación microondas.

Método 2



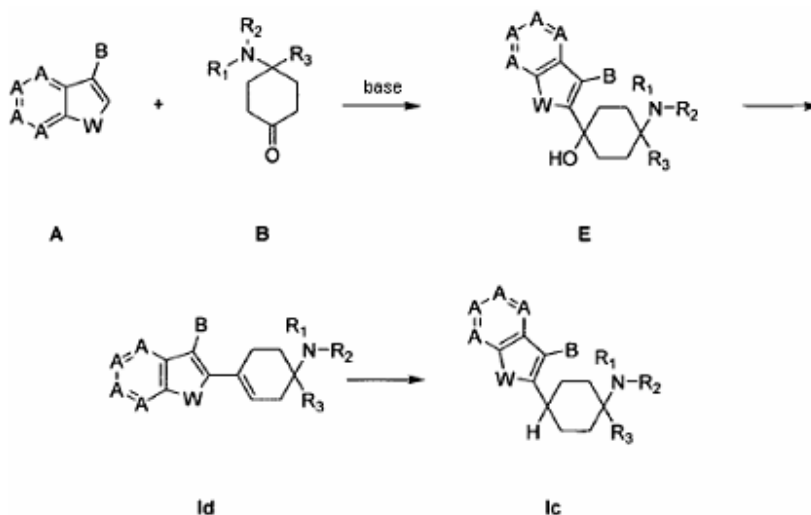
La transformación de los heteroaromáticos de fórmula general A o A' con las
 15 ciclohexanonas de fórmula general B para dar los heteraromáticos sustituidos con ciclohexenos de fórmula general Id o Ie puede llevarse a cabo en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo cloroformo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), acetonitrilo (MeCN) o nitrometano, adicionando un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo HCl,
 20 HBr, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, a temperaturas entre 0°C y 150°C, opcionalmente empleando radiación de microondas. La transformación puede realizarse también, por ejemplo, adicionando trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. Preferentemente la transformación se realiza adicionando ácidos de Brönsted.

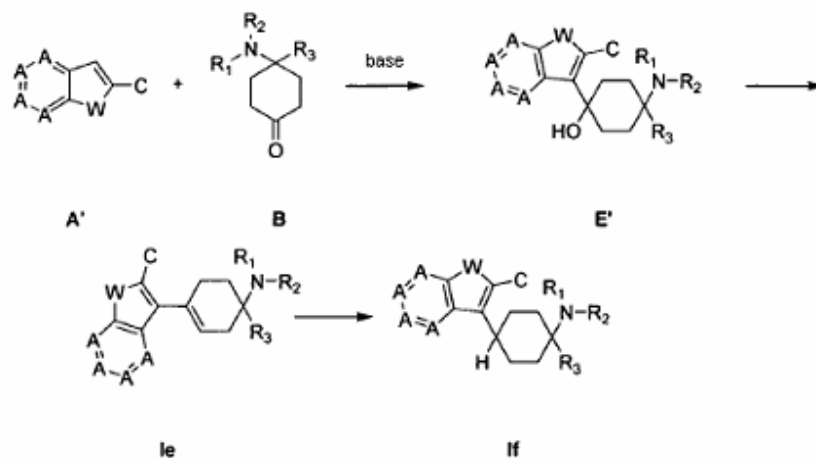
Alternativamente, es posible obtener los compuestos de fórmulas generales Id o le también en condiciones básicas. Para ello, se disuelve una base, por ejemplo KOH o NaOH, en un disolvente orgánico, por ejemplo etanol. En este medio, el heteroaromático de fórmula general A/A' y la cetona de fórmula general B se transforman a temperaturas entre 20°C y 100°C. El producto se purifica opcionalmente mediante cromatografía en columna.

El enlace doble puede reducirse con hidrógeno en forma de HBr/ácido acético glacial/Sn o HCl/Sn (hidrógeno nascente) o con H₂ en presencia de un catalizador metálico tal como paladio/carbono, platino/carbono, óxido de platino, Níquel de Raney, rodio o complejos de rutenio, en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo metanol (MeOH), etanol (EtOH), acetona, acetato de etilo (AcOEt), HBr o ácido acético (AcOH), a temperaturas entre 0°C y 150°C.

De esta manera se obtienen los compuestos de fórmulas Ic y If. También se puede generar el hidrógeno *in situ* a partir de donadores de hidrógeno, tales como ciclohexeno.

Método 3

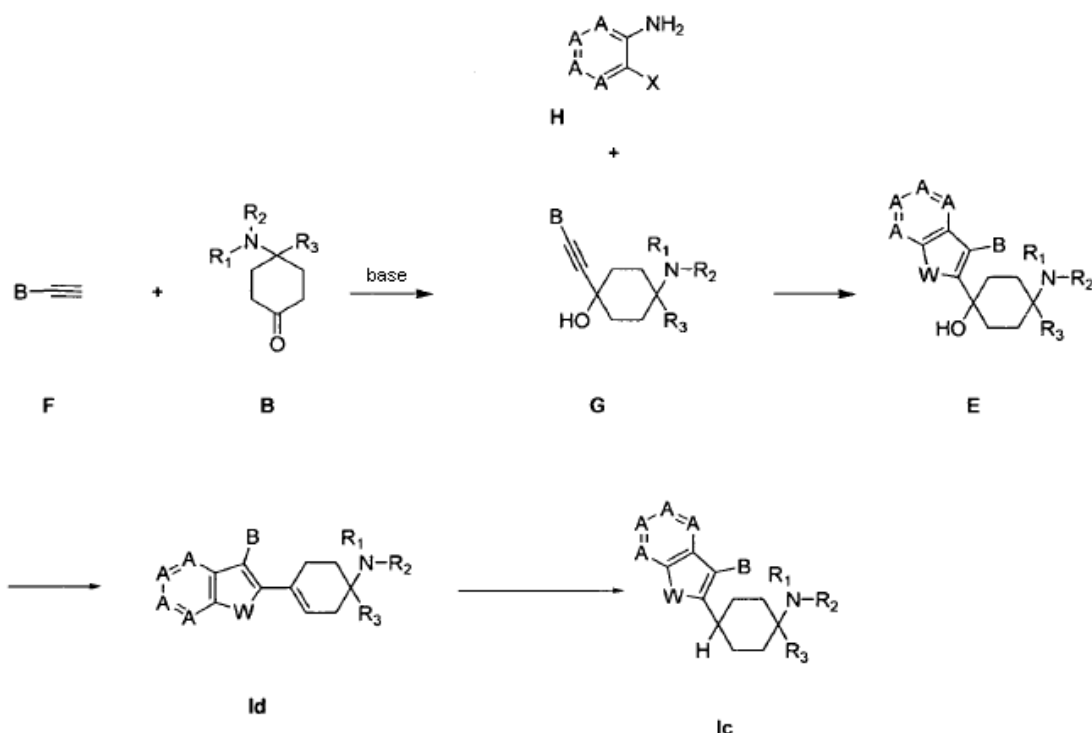




La transformación de A/A' a E/E' puede realizarse empleando reactivos básicos apropiados, por ejemplo compuestos organolitio, opcionalmente con adición de
 5 aminas secundarias o hexaalquildisilazanos, en disolventes apróticos, por ejemplo butil-litio en hexanos/THF, LDA en hexano/THF o heptano/THF/etilbenceno o LiHMDS en hexanos/THF, a temperaturas de -100°C a 50°C, preferentemente de -78°C a 0°C. En el caso de los indoles, se protege con grupos protectores apropiados conocidos por el experto en la
 10 materia, tales como el grupo bencenosulfonilo, grupos bencilo sustituidos o no sustituidos o grupos alcoximetilo o grupos oxicarbonilo sustituidos.

La transformación de E a Id o le puede realizarse en condiciones ácidas o deshidratantes o después de transformar el grupo hidroxilo en un grupo volátil. Por ejemplo, para ello se pueden emplear ácidos inorgánicos, tales como HCl o
 15 H₂SO₄, o P₄O₁₀ deshidratante o el grupo hidroxilo poder transformarse con SOCl₂/piridina *in situ* en el cloruro. El enlace doble puede reducirse opcionalmente en las condiciones anteriormente descritas.

Síntesis mediante reacción de Larock



La transformación de F + B a G puede realizarse empleando reactivos básicos apropiados, por ejemplo compuestos de organolitio, opcionalmente con adición de aminas secundarias o hexaalquildisilazanos, en disolventes apróticos, como butilo-litio en hexanos/THF, LiHMDS en hexano/THF, LDA en hexano/THF o heptano/THF/etilbenceno, a temperaturas de -100°C a 50°C, preferentemente de -78°C a 0°C. Otras condiciones apropiadas son, por ejemplo, reactivos de Grignard en disolventes apróticos, tales como bromuro de etilmagnesio en THF o polvo fino de hidróxido alcalino, preferentemente KOH, en éter anhidro, con o sin enfriamiento con hielo, con alcoholatos alcalinos, por ejemplo, MeOK, EtOK en THF a 0°C, KOtBu en THF a -10°C.

En la etapa 1 los compuestos de la fórmula general H indicada, donde X representa un grupo halógeno o un éster de ácido sulfónico, preferentemente yodo, bromo o trifluorometanosulfonato, se transforman en el sentido de una síntesis indólica de Larock con los alquinos de fórmula general G, en un medio reactivo seleccionado preferentemente de entre el grupo consistente en metanol, acetato de etilo, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano,

dimetilformamida, acetonitrilo, dietil éter, agua y mezclas correspondientes, con con particular preferencia de entre el grupo consistente en dimetilformamida, acetato de etilo, tetrahidrofurano, agua y mezclas correspondientes, preferentemente con adición de al menos un catalizador de paladio

5 seleccionado preferentemente de entre el grupo consistente en dicloruro de paladio(II) $[\text{PdCl}_2]$, acetato de bis(trifenilfosfin)paladio(II) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2]$, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, acetato de paladio(II) $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$; Ac=acetato], cloruro de bis(acetonitril)paladio(II) $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2]$, cloruro de bis(benzonitril)paladio(II) $[(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2]$ y

10 tetraquis(trifenilfosfin)paladio $[(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}]$, en particular $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$, $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, opcionalmente en presencia de al menos una fosfina, preferentemente de una fosfina seleccionada del grupo consistente en trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, trifenilarsina y tri(orto-toluil)fosfina, con particular preferencia en presencia de trifenilfosfina, opcionalmente con adición

15 de al menos una sal inorgánica, preferentemente de cloruro de litio o cloruro de tetrabutilamonio, opcionalmente con adición de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada del grupo consistente en carbonato de potasio, carbonato sódico, acetato de potasio, bicarbonato sódico y carbonato de cesio, y/o con adición de al menos una base orgánica seleccionada del grupo

20 consistente en trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y [1,4]-diazabicyclo[2.2.2]octano, a temperaturas preferentes de -70°C a 300°C , en especial de -70°C a 150°C , en los compuestos de fórmula general E y/o sus regioisómeros.

Los compuestos de fórmula general H pueden adquirirse comercialmente o son

25 de conocimiento público. A modo de ejemplo, se describe una síntesis para formar obtener los compuestos de fórmula general A en la parte de los ejemplos.

En caso de que el grupo B del compuesto G se corresponda con un grupo protector sililo, en la etapa 2 se transforman los compuestos de fórmula general

30 E en los compuestos de fórmula general E con $\text{B}=\text{H}$, en un medio reactivo seleccionado preferentemente del grupo consistente en metanol, acetato de etilo, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano,

- piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietil éter, agua y mezclas correspondientes, en particular entre acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetato de etilo, piridina, agua y mezclas correspondientes, en presencia de un fluoruro seleccionado de entre el
- 5 grupo consistente en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido fluorhídrico (HF, HF-piridina), fluoruro de potasio y/o de sodio, fluoruro de cesio, o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente de HCl, ácido acético, ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro, a temperaturas preferentes de -70°C a 300°C, en particular de -70°C a 150°C.
- 10 La transformación de E a Id o Ic puede realizarse en las condiciones anteriormente indicadas.

- La síntesis de los derivados ciclohexanona de fórmula general B es bien conocida (WO04043967, WO0290317, US4065573, Lednicer y col., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430). Los derivados de fórmulas generales A o A' pueden
- 15 ser adquiridos comercialmente o están descritos en la literatura.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar con más detalle la invención, pero no limitan la idea general de la misma.

Los rendimientos de los compuestos obtenidos no están optimizados.

- 20 En casos en que existen isómeros, se designa el isómero como "isómero apolar" aquel que se desliza más en comparación con el "isómero polar" en placas de capas delgadas de gel de sílice (fase normal). Como diluyente se emplea por ejemplo DCM/metanol 9:1, opcionalmente junto con un 5% de trietilamina.
- 25 Todas las temperaturas están sin corregir.

Abreviaturas:

d	días
DCM	diclorometano

	DMF	N,N-dimetilformamida
	éter	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	H ₂ O	agua
5	MeOH	metanol
	Net ₃	trietilamina
	TA	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetrabutyl-amonio
	THF	tetrahidrofurano
10	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina

Partes cetónicas

Etapas previas:

8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

- 15 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (50 ml) y metanol (30 ml) se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, una solución acuosa de dimetilamina al 40% (116 ml, 0,92 mol), ciclohexan-1,4-diona-monoetilencetal (30,0 g, 0,192 mol) y cianuro de potasio (30,0 g, 0,46 mol). La mezcla se agitó durante 72h a temperatura ambiente y a continuación se extrajo después de añadir agua (80
- 20 ml) con éter (4x100 ml). Después de concentrar la solución, se extrajo el residuo con diclorometano (200 ml) y se secó durante una noche sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentró, obteniéndose el cetal como un sólido blanco. Rendimiento: 38,9 g (96%); punto de fusión: 86-88°C
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,57 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,25 (6H, s), 3,87 (4H, m)
- 25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 30,02, 31,32, 60,66, 63,77, 106,31, 118,40

8-metilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

- A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (12,5 ml) y metanol (7,5 ml) se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, una solución acuosa de metilamina al 40% (29,0
- 30 ml, 0,23 mol), ciclohexan-1,4-diona-monoetilencetal (7,50 g, 0,048 mol) y cianuro de potasio (7,50 g). La mezcla se agitó durante 7d a temperatura ambiente. Después de añadir agua (20 ml), se extrajo con éter (4x25 ml).

Después de concentrar la solución, se recogió el residuo en diclorometano (50 ml) y se secó durante una noche sobre MgSO₄. La fase orgánica se concentró y se obtuvo el cetal como un aceite, que cristalizó por completo. Rendimiento: 7,05 g (80%)

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,54 (2H, m); 1,71 (4H, m); 1,95 (2H, m); 2,30 (3H, d); 2,72 (1H, q); 3,86 (4H, s)

Parte cetónica Ket-2:

1-metil-4-(8-[1,2,3]triazol-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperazina

En un matraz precalentado se calentó a reflujo una solución de N-
10 metilpiperazina (2,60 g, 2,88 ml, 26 mmol), 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (3,90 g, 25 mmol) y 1,2,3-triazol (1,87g, 27 mmol) en tolueno (25 ml) durante 6h en un separador de agua. A continuación se trasladó la solución de reacción a un cilindro medidor con tapa y el producto crudo continuó su procesamiento.

1-(8-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4-metilpiperazina

15 A una solución de 1-metil-4-(8-[1,2,3]triazol-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperazina (12,5 mmol) en tolueno (12 ml) se adicionó, gota a gota, bajo argón, una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (15 ml, 30 mmol) de forma que la temperatura interna permaneció por debajo de 24°C. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva durante 2h a
20 temperatura ambiente y se enfrió a 0°C; a continuación se adicionó gota a gota a una solución de cloruro de amonio al 20% (50 ml), la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con sosa cáustica 2N (70 ml) y agua (70 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto bruto (4,28 g) fue sometido a la siguiente
25 transformación.

4-bencil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexanona (Ket-2)

Una solución de 1-(8-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4-metilpiperazina (4,28 g, 13,0 mmol) en acetona (15 ml) se mezcló primeramente con agua (2,5 ml) y después con ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y se agitó durante una
30 noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla reactiva se llevó a alcalinidad (pH 10) con una disolución de carbonato de potasio 2M, se extrajo

con dietil éter (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flhas (200 g, 20x5,7 cm) con metanol. Rendimiento: 2,63 g (71%), sólido amarillento (Ket-2); punto de fusión: 113-132°C

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{O}_6)$: 1,36 (dt, 2H, J = 13,8, 4,6 Hz); 1,92 (dd, 2H, J = 14,9, 4,1 Hz), 2,05-2,14 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,34-2,47 (m, 6H); 2,61-2,69 (m, 4H); 2,72 (s, 2H); 7,12-7,28 (m, 5H)
 $^{13}\text{C-NMR}$: 30,9 (2C); 35,8 (2C); 37,3; 43,7 (2C); 45,6; 55,6 (2C); 56,7; 125,8; 127,7 (2C); 130,5 (2C); 138,3; 210,0

10 Parte cetónica Ket-3:

Dimetil-(8-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina, clorhidrato

- A una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (39,8 g, 190 mmol) en THF (300 ml) se adicionó, bajo argón y enfriamiento con hielo, en 15 min, una solución de cloruro de bencilmagnesio 2M en THF (3,285
 15 ml, 570 mmol). A continuación, se agitó la preparación durante 16h a TA. Para purificar la mezcla de reacción se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, una disolución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (3x100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl y a continuación se concentró. Se obtuvo un sólido
 20 blanco (68,34 g) que contenía, además del producto, también el educto. El producto bruto se disolvió en etil metil cetona (250 ml) y se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, con ClSiMe_3 (30 ml, 238 mmol). Después de 16h se aisló el clorhidrato de dimetil-(8-bencil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina con un rendimiento del 52% (40,33 g) como un sólido blanco y un punto de fusión de
 25 276-280°C.

4-dimetilamino-4-bencilciclohexanona (Ket-3)

- El clorhidrato (40,33 g, 130 mmol) se disolvió en agua (55 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (100 ml, 1,21 mol) y se agitó durante 4d a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla de
 30 reacción con dietil éter (2x100 ml) y la fase acuosa se hizo alcalina, bajo

enfriamiento con hielo, mediante sosa cáustica 5N, precipitando el producto. El sólido se aspiró, se lavó con H₂O (3x20 ml) y secó. Así, la 4-dimetilamino-4-bencilciclohexanona (Ket-3) pudo ser aislada con un rendimiento del 87% (26 g) como un sólido amarillo y un punto de fusión de 80-84°C.

5 Parte cetónica Ket-4

(8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina, clorhidrato

Se preparó 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10,5 g, 50 mmol) en THF (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y argón. Se adicionó gota a gota, en 15 min, cloruro de butilmagnesio 2M en THF (62,5 ml, 125 mmol) y se agitó durante 16h a TA. La preparación se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, con una disolución al 20% de cloruro de amonio (37 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con éter (3x50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1x50 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (1x50 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto bruto (2,05 g) se disolvió en etil metil cetona (75 ml), se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, con ClSiMe₃ (9,5 ml, 75 mmol) y se agitó durante 6h a TA. Se aspiró el sedimento blanco precipitado y se secó en vacío. Rendimiento: 3,1 g (22%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,91 (3H, t); 1,31 (4H, m); 1,56 (2H, m); 1,75 (8H, m); 2,64 (6H, s); 3,87 (4H, s); 9,87 (1H, s)

20 *4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona (Ket-4)*

Se preparó el clorhidrato de 8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina (3,10 g, 11,1 mmol) en H₂O (4,7 ml) y HCl concentrado (7 ml) y se agitó durante 24h a TA. La preparación se extrajo con éter (1x15 ml), la fase acuosa se ajustó a alcalina, bajo enfriamiento con hielo, con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Rendimiento: 1,96 g (89%), aceite.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,88 (3H, t); 1,23 (4H, m); 1,40 (2H, m); 1,68 (2H, m); 1,91 (2H, m); 2,31 (2H, m); 2,22 (6H, s); 2,42 (2H, m),

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 13,91; 23,21; 26,06; 29,53; 31,07; 37,04; 38,88; 55,36;

30 210,37

Parte cetónica Ket-6:*2-yodobenzo[b]tiofeno*

En un matraz de tres cuellos de 500 ml se preparó, bajo atmósfera de argón, butilo-litio 1,6M en hexano (112,5 ml, 180 mmol) y éter absoluto (70 ml) y se
 5 enfrió en baño de hielo a 0°C. A continuación se disolvió benzotiofeno (20,1 g, 150 mmol) en éter absoluto (40 ml) y se adicionó, gota a gota bajo enfriamiento con hielo, en 30 minutos, y se siguió agitando durante 2,5h en baño de hielo. La preparación reactiva permaneció durante una noche en el refrigerador. En un matraz de tres cuellos de 500 ml se preparó, bajo atmósfera
 10 de argón, yodo (75,0 g) y éter absoluto (50 ml) y se adicionó, gota a gota, la solución del compuesto de litio bajo enfriamiento con hielo. La preparación se calentó lentamente a temperatura ambiente, se hidrolizó con agua, se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio. A continuación se concentró la solución reactiva en vacío y se purificó
 15 por cromatografía flash con ciclohexano. Rendimiento: 24,1 g (62%), cristales semisólidos color marrón claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,32 (2H, m); 7,75 (1H, s); 7,81 (1H, m); 7,93 (1H, m),

Clorhidrato de (8-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetil-amina

20 En un matraz de tres cuellos de 100 ml se preparó Mg (238 mg) en éter absoluto (2 ml) bajo argón, se adicionó gota a gota lentamente 2-yodo-benzo[b]tiofeno (2,51 g, 9,6 mmol) en éter absoluto (8 ml). Después de adicionar éter absoluto (10 ml), la preparación se calentó durante 5h a reflujo. La solución reactiva se enfrió en baño de hielo y se adicionó, a 10°C, gota a
 25 gota, el 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (1,03 g, 4,9 mmol) en THF (10 ml). La preparación se agitó durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, con una disolución de NH₄Cl (5 ml) y agua (7 ml) y se extrajo con éter (3x30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y a continuación con una
 30 disolución saturada de NaCl (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Rendimiento: 1,99 g (66%). El producto bruto fue disuelto en etil metil

cetona (19 ml), mezclado bajo enfriamiento con hielo con trimetilclorosilano (1,63 ml, 12,8 mmol) y agitado durante 5h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido fue aspirado y se secó en vacío. Rendimiento: 600 mg (35%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,46 (2H, m); 1,79 (2H, m); 2,37 (2H, m); 2,63 (6H, s); 2,75 (2H, m); 7,47 (2H, m); 7,91 (1H, s); 7,95 (1H, m); 8,06 (1H, m); 11,40 (1H, s)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 30,43; 31,13; 37,84; 63,88; 66,42; 105,84; 122,48; 124,55; 124,89; 125,71; 128,99; 135,00; 138,91; 139,58

4-benzo[b]tiofen-2-il-4-dimetilamino-ciclohexanona (Ket-6)

- 10 El clorhidrato de (8-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina (0,60 g, 1,7 mmol) fue disuelto en agua (0,8 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (1,04 ml, 151 mmol) y se agitó durante 3d a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con dietil éter (2x25 ml) y la fase acuosa se alcalinizó con sosa
 15 cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3x25 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. Rendimiento: 0,44g (95%) Ket-6.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,19 (10H, m); 2,52 (4H, m); 7,35 (3H, m); 7,84 (1H, m); 7,91 (1H, m),
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 33,74; 36,51; 38,05; 58,60; 121,87; 121,94; 123,35;
 20 124,02; 124,16; 138,19; 139,17; 144,28; 209,50,

Parte cetónica Ket-8:

8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

- A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (17 ml) y metanol (10 ml) se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, pirrolidina (22,5 ml, 0,306 mol), ciclohexan-1,4-
 25 diona-monoetilencetal (10,0 g, 0,064 mol) y cianuro de potasio (10,0 g, 0,15 mol). La mezcla se agitó durante 74h a temperatura ambiente y se extrajo a continuación, después de añadir agua (80 ml), con dietil éter (4x70 ml). Después de concentrar se recogió el residuo en diclorometano (70 ml) y se secó durante una noche sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se
 30 concentró y se obtuvo el 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

como un sólido blanco y con un punto de fusión de 65-67°C. Rendimiento 68% (10,2 g).

4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina, clorhidrato

A una solución cloruro de fenilmagnesio 1,82M en THF (70 ml, 0,127 mol) se
 5 adicionó, bajo argón y enfriamiento con hielo, en 15 min, 8-pirrolidin-1-il-1,4-
 dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10,0 g, 45,6 mmol) disuelto en THF (90
 ml) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la
 mezcla reactiva, se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, una disolución
 saturada de cloruro de amonio (100 ml) y a continuación se extrajo con dietil
 10 éter (3x100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (70 ml) y con una
 disolución saturada de NaCl y se concentró. Se obtuvo una masa cristalina
 amarilla (11,8 g) que contenía, además del producto deseado, aún educto. El
 producto bruto fue disuelto en etil metil cetona (70 ml) y mezclado, bajo
 enfriamiento, con ClSiMe₃ (8 ml, 0,063 mol). Después de un tiempo de reacción
 15 de 6h pudo aislarse el clorhidrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-
 il)pirrolidina con un rendimiento del 43% (5,9 g) en forma de un sólido blanco.

4-pirrolidin-4-il-4-fenilciclohexanona (Ket-8)

Se disolvió clorhidrato 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina (5,8 g,
 17,9 mmol) en ácido clorhídrico 7,5N (16 ml) y se agitó durante 24h a
 20 temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla
 reactiva con dietil éter (2x50 ml), la fase acuosa se alcalinizó, bajo enfriamiento
 con hielo, con sosa cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y se
 concentró. Se pudo aislar la cetona Ket-8 como un sólido amarillo con un punto
 de fusión de 75-79°C y con un rendimiento del 96% (4,1 g).

25 Parte cetónica Ket-9

4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)morfolina, clorhidrato

Bajo argón a una mezcla de magnesio (2,9 g, 0,119 mol) y THF anhidro (15 ml)
 se adicionó bromobenceno (3,0 g, 0,019 mol) y un poco de yodo. Después de
 30 min se calentó la preparación a 50°C, activándose la reacción de Grignard

con ebullición. Durante 20min se adicionó más bromobenceno (15,7 g, 0,1 mol) disuelto en THF (50 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5h. Bajo enfriamiento con hielo, se adicionó a la preparación el 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10,0 g, 0,0396 mol) disuelto en THF (60 ml) en 20min. A continuación se calentó la mezcla reactiva durante 4h a 70°C. La reacción se desactivó después de un tiempo adicional de reacción de 16h a temperatura ambiente por adición de una disolución de NH₄Cl (60 ml) bajo enfriamiento con hielo. La fase acuosa fue extraída con dietil éter (2x70 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo una masa cristalina amarilla (11 g) que contenía, además del compuesto de fenilo deseado, también el educto de aminonitrilo no transformado. El producto bruto obtenido fue disuelto en metil etil cetona (140 ml) y se mezcló bajo enfriamiento con hielo con trimetilclorosilano (7,5 ml, 0,059 mol). Después de 15min, empezó a precipitar un sólido blanco, que fue aspirado después de 6h. Se obtuvieron 6,5 g (49%) del clorhidrato 5 con un punto de fusión de 250-252°C.

4-morfolin-4-il-4-fenilciclohexanona (Ket-9)

El clorhidrato recién obtenido (6,5 g, 19,1 mmol) fue disuelto en ácido clorhídrico 7,5N (22 ml) y agitado durante 24h a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se lavó la mezcla reactiva con Et₂O (2x50 ml). La fase acuosa se alcalinizó, bajo enfriamiento con hielo, con sosa cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y se concentró. Así, se aisló la cetona Ket-9 como un sólido color beige y un punto de fusión de 116-119°C. Rendimiento 84% (4,1 g).

Parte cetónica Ket-10

Dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina, clorhidrato

A una solución de cloruro de fenilmagnesio 1.82M en THF (109 ml, 0,198 mol) se adicionó, bajo argón y enfriamiento con hielo, en 15 min, 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (21 g, 0,1 mol) disuelto en THF (210 ml) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la

mezcla reactiva, se adicionó bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con dietil éter (3x100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (100 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite amarillo (25,2 g). El producto bruto fue
 5 disuelto en etil metil cetona (280 ml) y mezclado bajo enfriamiento con ClSiMe₃ (18,8 ml, 0,15 mol). Después de un tiempo de reacción de 6h pudo aislarse el clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina con un rendimiento del 35% (10,5 g) en forma de un sólido blanco.

4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (Ket-10)

10 Se disolvió clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina (10,5 g, 35,2 mmol) en ácido clorhídrico 7,5N (36 ml) y se agitó durante 96h a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con dietil éter (2x50 ml), la fase acuosa se alcalinizó, bajo enfriamiento con hielo, con sosa cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y se
 15 concentró. Se pudo aislar la 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (Ket-10) como un sólido amarillo con un punto de fusión de 104-108°C. Rendimiento 97% (7,4 g).

Parte cetónica Ket-11

4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexanona (Ket-11)

20 Una solución de 4,5 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo, 50 mg ciclopentadienilcicloocta-1,5-dieno-cobalto(I) [cpCo(cod)] y 100 ml de tolueno se hizo pasar, a contracorriente de gas protector/acetileno, a un reactor. Después de la saturación con acetileno, se irradió la solución reactiva con fuerte agitación a una temperatura de 25°C durante 6 horas. La
 25 reacción fue interrumpida por el apagado de las lámparas y del suministro de aire y la solución se concentró. El producto bruto (5,47 g) obtenido fue absorbido en una mezcla de agua (8,7 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y se agitó durante una noche a TA. Para purificar se lavó con dietil éter (3x100 ml), se separaron las fases, la fase acuosa se alcalinizó con sosa
 30 cáustica al 32% en masa, se extrajo con diclorometano (3x100 ml), los

extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. Se obtuvieron 3,72 g de 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexanona (Ket-11).

Parte cetónica Ket-12:

Dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina, clorhidrato

- 5 Se disolvió 2-yodotiofeno (22,9 g, 109 mmol) en THF bajo argón y se mezcló, en 30min a 0°C, con cloruro de isopropilmagnesio 2M (35,7 ml, 72 mmol) en THF. Después de un tiempo de reacción de 1h a 3-5°C, se adicionó 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10 g, 47,6 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó durante 20h a temperatura ambiente. La preparación se elaboró mediante la adición de una disolución saturada de NH_4Cl (85 ml) y extracción con dietil éter (3x100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite marrón oscuro (21,3 g). El producto bruto fue disuelto en etil metil cetona (140 ml) y mezclado con ClSiMe_3 (9,1 ml, 71,4 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6h pudo aislarse el clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina como un compuesto cristalino blanco con un rendimiento de 60% (8,74g).

4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexanona (Ket-12)

- 20 Se hidrolizó clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina (8,68 g, 28,6 mmol). Concluida la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con dietil éter (2x50 ml). La fase acuosa se alcalinizó, bajo enfriamiento, con sosa cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y se concentró. Se obtuvo la Ket-12 como un sólido amarillo con un punto de fusión de 108-110°C y un rendimiento del 89% (5,66 g).

25 Parte cetónica Ket-13

Variante 1: [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina, clorhidrato

A una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (19,8

g, 94 mmol) en THF (100 ml) se adicionó, bajo argón y enfriamiento con hielo, en 15 min, una solución de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio 0,5 M en THF (3,750 ml, 375 mmol) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la mezcla reactiva, se adicionó bajo enfriamiento con hielo
 5 una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y agua (60 ml) y a continuación se extrajo con dietil éter (3x100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite marrón (26,5 g) que contenía, además del compuesto de fenilo 4, también todavía el cetil 2. El producto bruto fue disuelto en etil metil cetona
 10 (156 ml) y mezclado bajo enfriamiento con ClSiMe₃ (17,8 ml, 141 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6h pudo aislarse el clorhidrato con un rendimiento del 55% (16,3 g) en forma de un sólido blanco, con un punto de fusión de 275-278°C.

Variante 2: [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina, clorhidrato
 15

Se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (5,00 g, 28,6 mmol) en éter absoluto (15 ml) a una suspensión de magnesio (694 mg, 28,6 mmol) en éter absoluto (10 ml) de manera que el éter hervía. Después de concluir la adición se siguió agitando durante 10min a TA, tras lo cual el
 20 magnesio se disolvió completamente. La mezcla de reacción fue enfriada en baño de hielo y se le adicionó, a 10°C, gota a gota, 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (3,00 g, 14,3 mmol) en THF absoluto (30 ml). Se agitó la preparación a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla reactiva se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, con una mezcla de un
 25 20% de NH₄Cl (20 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con éter (3x50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y a continuación con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó durante una noche en Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto bruto fue disuelto en etil metil cetona (25 ml) y se mezcló, bajo enfriamiento, con ClSiMe₃ (3,2 ml, 25 mmol) y se agitó durante 5h a
 30 temperatura ambiente. Se filtró el precipitado generado y se secó en vacío. Rendimiento: 2,8 g (62%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,91 (8H, m); 2,54 (6H, s); 3,91 (4H, d); 7,37 (1H, m); 7,61

(3H, m)

Variante 1: 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (Ket-13)

Se disolvió clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (7,2 g, 22,75 mmol) en agua (9,6 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) y se agitó durante 4d a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con dietil éter (2x50 ml), la fase acuosa se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 5N, precipitando así el producto. Se pudo aislar la cetona Ket-13 como un sólido amarillo con un punto de fusión de 83-88°C y con un rendimiento del 50% (6,05 g).

Variante 2: 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (Ket-13)

Se disolvió clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (2,80 g, 8,86 mmol) en agua (3,7 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (5,5 ml) y se agitó durante 4d a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con éter (2x10 ml), la fase acuosa se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 5N, la mezcla reactiva se extrajo con diclorometano (3x50 ml), se secó la fase orgánica en sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento: Ket 13: 676 mg (32%), sólido incoloro; punto de fusión: 62-67°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,02 (6H, s); 2,12 (5H, m); 2,45 (3H, m); 7,24 (3H, m); 7,43 (1H, m),

Parte cetónica Ket-14:

1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (3,9 g, 25 mmol) en tolueno (40 ml) se adicionó pirrolidina (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) y tamiz molecular de 4 Å (7,14 g). La mezcla se agitó durante 7h a 90°C. A continuación, se decantó la solución y se transformó posteriormente.

1-(8-butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina

A una solución 2M cloruro de n-butilmagnesio (25 ml, 50 mmol) en tetrahidrofurano se adicionó, gota a gota bajo enfriamiento con hielo y argón, la solución reactiva de 1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol (aproximadamente 6,9 g, 25 mmol) en tolueno (38 ml). La mezcla reactiva se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se vertió a continuación sobre una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se concentraron en vacío y el residuo (12 g) se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20x7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 2,70 g (40% en dos etapas)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,12-1,29 (m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 2,36 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 2,58 (br s, 2H), 3,83 (s, 4H),

4-butyl-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona (Ket-14)

Una solución de 1-(8-butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina (2,70 g, 10,1 mmol) en acetona (100 ml) se mezcló primeramente con agua (10,0 ml) y después con ácido clorhídrico al 37% (14,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla reactiva se adicionó lentamente gota a gota sosa cáustica 4M hasta alcanzar pH 10. La mezcla se extrajo con dietil éter (4x40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto (2,6 g) fue purificado mediante cromatografía flash (260 g, 30x5,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 1,06 g (47%), aceite marrón Ket-14.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,14-1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt, 2H, J = 15,0, 3,9 Hz); 2,42 (ddd, 2H, J = 6,3, 11,8, 15,5 Hz); 2,63 (t, 4H, J = 6,0 Hz)

Parte cetónica Ket-15:

Dimetil éster de ácido 4-ciano-4-fenilheptanodioico

Se prepararon fenilacetoniitrilo (11,7 g, 0,1 mol) y acrilato de metilo (47 ml, 0,5 mol) en terc-butanol (60 ml) y se calentó hasta ebullición. A continuación, se retiró la fuente de calor. Se añadió Triton B (hidróxido de benciltrimetilamonio, al 40% en metanol, 15,2 ml) disuelto en terc-butanol (23 ml) gota a gota, primero
 5 lentamente y luego más rápidamente. Después de esta adición gota a gota, se calentó la preparación durante 4h a reflujo. La mezcla reactiva se enfrió durante una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se mezcló la preparación con tolueno (100 ml) y agua (70 ml). La fase orgánica se separó y lavó con agua (1x70 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (1x50
 10 ml). Después de secar con Na₂SO₄, se destiló el disolvente en una vitrina con ventilación debido al fuerte olor. La purificación se realizó en un destilador Kugelrohr a una presión de $7,8 \cdot 10^{-2}$ mbar y una temperatura de 235°C. El dimetil éster de ácido 4-ciano-4-fenilheptanodioico se aisló con un rendimiento de 21,45 g (72%) como una sustancia incolora, viscosa.

15 *5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexanoato de metilo*

Se disolvió dimetil éster de ácido 4-ciano-4-fenilheptanodioico (14,45 g, 0,05 mol) en tetrahidrofurano anhidro (350 ml). A continuación, se adicionó terc-butylato de sodio (9,6 g, 0,1 mol) poco a poco. La mezcla reactiva cambió durante esta adición a un color anaranjado. Se llevó a ebullición la preparación
 20 durante 5h a reflujo. Durante la ebullición apareció una masa en suspensión de color beige. La mezcla reactiva se enfrió durante una noche a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, se adicionó lentamente gota a gota ácido acético 2,5N (170 ml) a la mezcla reactiva. La preparación se mezcló a continuación con tolueno (100 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con
 25 una disolución saturada de bicarbonato sódico (3x70 ml), agua (3x50 ml) y con una disolución de cloruro sódico (1x70 ml). Después de secar con Na₂SO₄, se retiró el disolvente en un evaporador rotativo y el residuo se recrystalizó en metanol. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 10,7 g (83%) como un sólido amarillo, con un punto de fusión de 75-80°C.

30 *4-ciano-4-fenilciclohexanona*

Se disolvió 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexanoato de metilo (7,71 g, 0,03 mol) en

H₂SO₄ al 10% y ácido acético concentrado (240 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 24h a 100°C. Se siguió el curso de la reacción mediante DC. Para terminar el proceso, la preparación fue diluida con agua (400 ml) bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). A
 5 continuación, se lavó la fase orgánica a fondo con agua (6x100 ml), con una disolución saturada de bicarbonato sódico (10x100 ml) y con una disolución de cloruro sódico (1x100 ml). Después de secar con Na₂SO₄, se retiró el disolvente en un evaporador rotativo. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 5,46 g (92%) y con un punto de fusión de 106-107°C.

10 *8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano*

Se mezcló 4-ciano-4-fenilciclohexanona (5,97 g, 30 mmol) en tolueno (200 ml) con con etilenglicol (4 ml, 71,6 mmol). Después de añadir ácido p-toluensulfónico (86 mg, 0,5 mmol), la preparación se calentó en un separador de agua hasta ebullición. Se controló el curso de la reacción mediante
 15 cromatografía DC. Después de 20h ya no aparecía educto en DC. Después de enfriar, la solución toluénica se lavó con agua (5x30 ml) y con una disolución saturada acuosa de NaCl (3x20 ml) y se secó con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente en un evaporador rotativo, precipitó el cetal deseado con un rendimiento de 6,8 g (94%) como un sólido blanco, punto de fusión 108-110°C.

20 *Ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxílico* (Schneider, Woldemar; Krombholz, Gottfried; ARPMAS; Arch.farm. (Weinheim Ger.); 313; 6; 1980; 487-498)

Se disolvió 8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (4,86 g, 20 mmol) en etilenglicol (40 ml), se mezcló con NaOH (4 g, 100 mmol) y a continuación se
 25 calentó a reflujo hasta ebullición. Se controló el curso de la reacción mediante cromatografía DC. Después de 20h ya no se pudo comprobar presencia de nitrilo. Para limpiar el producto, se mezcló la preparación con hielo (aproximadamente 100 g), se recubrió de éter (40 ml) y se acidificó por adición lenta de HCl semiconcentrado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter
 30 (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución saturada de NH₄Cl (2x30 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se evaporó hasta

sequedad en un evaporador rotativo. Mediante recristalización del sólido presente en tolueno se obtuvo el ácido carboxílico deseado como un sólido cristalino, con un punto de fusión de 134-139°C. Rendimiento 3,1 g (59%).

8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

5 S preparó ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxílico (3 g, 11,5 mmol) en anisol (30 ml). La suspensión obtenida se enfrió a 0°C en un baño de hielo y sal común y se mezcló con trietilamina (2,25 ml, 16 mmol). Se obtuvo una solución clara, que fue agitada todavía durante 15 min a 0°C. A continuación, se mezcló la mezcla, en 5 min, con azida de difenil éster de ácido
10 fosfórico (2,5 ml, 11,5 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante 20 min a 0°C, se permitió que llegara, en 20 min, a TA y se calentó a continuación en un baño de aceite durante 2h a 100°C (temperatura del baño). Para el procesamiento, se eliminó el anisol por destilación en vacío con bomba de aceite. La purificación cromatográfica se realizó en gel de sílice con tolueno. Se
15 obtuvo el producto deseado como un sólido cristalino con un punto de fusión de 38-41°C. Rendimiento 2,7 g (91%).

Metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina

Se suspendió LiAlH_4 (535 mg, 14,08 mmol) bajo exclusión de humedad atmosférica en THF anhidro (4 ml). Se adicionó gota a gota 8-isocianato-8-fenil-
20 1,4-dioxaespiro[4.5]decano (2,29 g, 8,8 mmol, disuelto en 40 ml de THF anhidro) en 20 min. Después de concluir la adición, se calentó la mezcla reactiva durante 4h a reflujo hasta ebullición. Después de enfriar, se mezcló la mezcla reactiva, bajo enfriamiento con hielo, primero cuidadosamente, con THF acuoso (1 ml H_2O en 3 ml), luego con 1,7 ml de sosa cáustica al 15% y
25 finalmente con 5 ml de H_2O . La preparación se agitó durante 20 min y se filtró a continuación sobre harina de sílice. La mezcla de disolventes obtenida después de lavar varias veces la torta del filtrado con acetato de etilo se concentró en un evaporador rotativo hasta sequedad. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 2,1 g (97%) como un aceite viscoso.

30 *4-metilamino-4-fenilciclohexanona (Ket-15)* (Upjohn Lednicer, US

4065573A1, 1977)

Se mezcló metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-amina (2,1 g, 8,4 mmol) con una mezcla de HCl concentrado (15 ml) y agua (8 ml) y se agitó durante 5 días a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla reactiva con agua (20 ml) y se extrajo con éter (3x30 ml). Se desechó la fase éter. La fase acuosa fue basificada a continuación con NaOH 2N y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). La fase orgánica obtenida se secó con Na₂SO₄ y se concentró a continuación en un evaporador rotativo. Se pudo obtener la cetona Ket-15 mediante purificación cromatográfica en gel de sílice con acetato de etilo/etanol (4:1), con un rendimiento de 1,38 g (81%), como un sólido de punto de fusión 32-38°C.

Parte cetónica Ket-16:

8-azetidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (8,1 ml), metanol (4,9 ml) y azetidina (8,5 g, 10 ml, 149 mmol) se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, primero 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (4,84 g, 31 mmol) y a continuación cianuro de potasio (4,85 g, 74,4 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó durante 5d a temperatura ambiente, luego se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo con dietil éter (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. Rendimiento: 6,77 g (98%), aceite.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,45-1,63 (m, 4H); 1,67-1,82 (m, 4H); 1,99 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,21 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 3,86 (s, 4H)

1-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)azetidina

Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (12 ml, 24 mmol) se mezcló, gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del nitrilo recién producido (2,20 g, 9,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y se agitó a continuación durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (5 ml), se separaron las fases y la fase se extrajo con dietil éter (3x50 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico y se concentraron

en vacío. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20x4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:1). Rendimiento: 670 mg (25%), aceite incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,27-1,40 (m, 2H); 1,55-2,00 (m, 8H); 2,86 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,76-3,89 (m, 4H); 7,24-7,45 (m, 5H)

4-azetidin-1-il-4-fenilciclohexanona (Ket-16)

Se mezcló una solución del acetal recién producido (370 mg, 1,3 mmol) en acetona (30 ml) con ácido clorhídrico 6N (2 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se ajustó el pH a 10 por adición de sosa cáustica 5N y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. Rendimiento: 274 mg (92%), sólido blanco (Ket-16)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,67 (td, 2H, J = 13,8, 6,9 Hz); 1,95-2,13 (m, 4H); 2,20-2,33 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1 H); 2,52-2,57 (m, 1H); 2,94 (t, 4H; J = 6,9 Hz); 7,28-7,47 (m, 5H)

Parte cetónica Ket-17:

1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (3,9 g, 25 mmol) en tolueno (40 ml) se adicionó pirrolidina (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) y tamiz molecular 4 Å (7,14 g). La mezcla se agitó durante 7h a 90°C. A continuación, se decantó la solución y se sometió a transformación subsiguiente.

1-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina

A una solución 2M de cloruro de n-butilmagnesio (25 ml, 50 mmol) en tetrahidrofurano se adicionó, gota a gota bajo enfriamiento con hielo y argón, la solución reactiva del derivado triazol recién producido (aprox. 6,9 g, 25 mmol) en tolueno (38 ml). La mezcla reactiva se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se vertió a continuación en una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo

con dietil éter (3x70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron en vacío y el residuo (12 g) se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20x7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 2,70 g (40% en dos etapas), aceite marrón.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0,87 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,12-1,29 (m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 2,36 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,58 (ancho s, 2H), 3,83 (s, 4H)

4-butil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona (Ket-17)

- Una solución del acetal recién producido (2,70 g, 10,1 mmol) en acetona (100 ml) fue mezclada con agua (10,0 ml) y ácido clorhídrico al 37% (14,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla lentamente gota a gota sosa cáustica 4M hasta pH 10. La mezcla se extrajo con dietil éter (4x40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto (2,6 g) fue purificado
15 mediante cromatografía flash (260 g, 30x5,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 1,06 g (47%), aceite marrón (Ket-17)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0,88 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz); 1,14-1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt, 2H, $J = 15,0, 3,9$ Hz); 2,42 (ddd, 2H, $J = 6,3, 11,8, 15,5$ Hz); 2,63 (t, 4H, $J = 6,0$ Hz)

- 20 Parte cetónica Ket-18:

Variante 1: Metil-[8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-amina

- Bajo atmósfera de argón, se preparó butilo-litio (2,5M en hexano, 9,2 ml, 23,0 mmol) y se enfrió en baño de frío a -78°C . Se disolvió 4-metiltiazol (2,09 ml, 23 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (60,0 ml) y se adicionó gota a gota bajo enfriamiento con hielo a -78°C , continuando la agitación a esta temperatura
25 durante 10 min. A esta solución se adicionó rápidamente, gota a gota, 8-metilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (2,12 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (15 ml) a -78°C . Después de la adición, se continuó agitando durante 1h en baño de frío y se calentó por fin lentamente a 0°C . La
30 mezcla reactiva se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se

hidrolizó a 0°C con agua (10 ml), se extrajo la fase acuosa con cloroformo (3x50 ml), la fase orgánica se lavó con agua (1x50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto fue purificado mediante cromatografía flash con ciclohexano/acetato

5 (1:4) y acetato. Rendimiento: 2,71 g (94%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,54 (2H, m); 1,82 (4H, m); 2,02 (2H, m); 2,08 (3H, d); 2,32 (3H, s); 2,38 (1H, q); 3,86 (4H, s); 7,09 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 16,96; 28,92; 30,04; 33,03; 58,29; 63,48; 63,59; 107,67; 113,69; 151,07; 178,75

10 *4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanona (Ket-18)*

Se mezcló metil-[8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-amina (100 mg, 0,37 mmol) con ácido sulfúrico al 5% (6 ml) y se agitó durante una noche a TA. Al concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con éter (1x5 ml), la solución acuosa se ajustó a alcalina con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, la mezcla reactiva se extrajo con diclorometano (3x10 ml), la fase orgánica fue

15 secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 74 mg (88%), aceite.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 17,19; 29,52; 35,48; 37,00; 58,58; 113,06; 152,54; 176,03; 210,85

20 *Variante 2: 5-ciano-5-(4-metiltiazol-2-il)-2-oxociclohexanoato de etilo*

Una solución de (4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo (24,2 g, 0,175 mol) y bormopropanoato de etilo (51,6 ml, 0,4 mol) en tolueno absoluto (700 ml) se mezcló, a 0 - 5°C, poco a poco, con amida sódica (58,0 g, 1,48 mol) y se calentó a continuación durante 3 h a reflujo. La mezcla reactiva se enfrió a 0°C y se hidrolizó lentamente con ácido acético/agua (2/1, 240 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x400 ml) y agua (2x400 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. Rendimiento: 45,0 g (88%), aceite marrón.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,26 (3H, t); 2,30-2,62 (4H, m); 2,38 (3H, s); 2,84 (1H, d); 2,93 (1H, d); 4,22 (2H, q); 7,39 (1H, s); 12,21 (1H, s)

30

1-(4-metiltiazol-2-il)-4oxo-ciclohexanocarbonitrilo

Se disolvió 5-ciano-5-(4-metiltiazol-2-il)-2-oxociclohexanoato de etilo (45,0 g, 0,153 mol) en ácido acético (1,23 ml) y ácido sulfúrico al 10% (540 ml) y se calentó durante 4d a reflujo. Para el procesamiento, se mezcló la preparación
 5 bajo enfriamiento con hielo con agua (850 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x300 ml) (se usó una disolución saturada de NaCl para una mejor separación de fases). La fase orgánica se lavó con agua (6x100 ml), se agitó a fondo con una disolución saturada de NaHCO₃ (1 l) durante 20 min, a continuación se lavó una vez más con una disolución saturada de NaHCO₃ y con una disolución
 10 saturada de NaCl, se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. Rendimiento: 13,3 g (39%), sólido marrón claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,38-2,69 (11H, m); 7,39 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 16,68; 34,88; 37,32; 41,43; 115,76; 120,09; 152,37; 166,26; 206,05

15 *8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitrilo*

Se disolvió 1-(4-metiltiazol-2-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (13,3 g, 61 mmol) y etilenglicol (6,8 ml, 122 mmol) en tolueno (250 ml), se mezcló con una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y se calentó durante 3 h en un separador de agua. Para el procesamiento, se lavó la solución orgánica con
 20 agua (125 ml), con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó en sulfato sódico y se concentró en vacío. Rendimiento: 15,8 g (99%), aceite marrón claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,80 (4H, m); 2,11-2,42 (7H, m); 4,22 (4H, s); 7,35 (1H, s)

Amida de 8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-urea

8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (15,2 g, 58 mmol),
 25 disuelto en etanol (200 ml) se mezcló con una disolución de KOH (12,9 g, 230 mmol) en agua (200 ml) y se agitó durante 48 h a TA. Debido a que aún había educto según DC (EE/ciclohexano 4:1), se continuó agitando la preparación a 80°C durante 3h más. Para la purificación, se eliminó el etanol en vacío; en la solución acuosa precipitó un sólido, que fue separado y brevemente calentado
 30 con ácido acético semiconcentrado, enfriado y aspirado. Rendimiento: 6,5 g

(40%), cristales incoloros. Punto de fusión: 167-170°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,61 (4H, m); 2,10 (2H, m); 2,38 (5H, m); 3,91 (4H, s); 7,12 (3H, m),

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 16,84; 31,57; 31,92; 34,12; 50,93; 66,65; 107,17; 114,11;
5 151,12; 172,27; 173,14

8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo

Se disolvieron amida de 8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-urea (2,82 g, 10 mmol) y acetato de mercurio(II) (4,58 g, 12 mmol) en DMF absoluto (50 ml). A TA se adicionó metanol (12 ml, 300 mmol) y una solución de N-bromosuccinimida (1,96 g, 11 mmol) in DMF absoluto (15 ml) y se agitó
10 durante 18h. Para la elaboración se eliminó el disolvente en vacío y se extrajo el residuo sólido con éter (4x50 ml). La fase orgánica fue concentrada y la mezcla de productos separada por cromatografía flash con EE/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 541 mg (19%).

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,66 (2H, m), 1,72 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,25 (5H, m), 3,57 (3H, s), 3,87 (4H, s), 7,09 (1H, s)

¹³C-MNR (DMSO-d₆) 16,84, 31,57, 31,92, 34,12, 50,93, 66,65, 107,17, 114,11, 151,12, 172,27, 173,14

Metil-[8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]-amina

20 Una solución de 8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo (520 mg, 1,7 mmol) en THF absoluto (20 ml) se mezcló poco a poco con LiAlH₄ (125 mg, 3,3 mmol) y se calentó durante 5h a reflujo. La mezcla reactiva fue hidrolizada a 0°C con una disolución saturada de Na₂SO₄, filtrada sobre celite, lavada con THF y concentrada en vacío. El residuo se extrajo con EE se
25 lavó con agua y se secó con sulfato sódico. La purificación se realizo mediante cromatografía flash con EE/ciclohexano (4:1). Rendimiento: 106 mg (24%), aceite.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,55 (2H, m), 1,82 (4H, m), 1,98 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,86 (4H, s), 7,10 (1H, s)

30 Partes indol:

*Etapas previas de las partes indol:**3-(2-bromoetil)-5-fluor-1 H-indol*

Se disolvió 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol (20,0 g, 112 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (250 ml) y se mezcló a TA con tetrabromometano (56,0 g, 170 mmol).

5 A continuación se adicionó, bajo enfriamiento con agua a TA, por porciones, trifenilfosfina (44,0 g, 165 mmol). La solución fue agitada a TA durante 2,5h y concentrada a continuación en vacío. El residuo se trató con gel de sílice y se dividió en dos partes iguales. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en dos columnas, cada vez con 500 g de gel de sílice y

10 ciclohexano/acetato (9:1 → 4:1). Rendimiento: 25,4 g (93%), sólido rojo.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 3,18 (2H, t), 3,69 (2H, t), 6,91 (1H, m), 7,32 (3H, m), 11,03 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 28,36; 34,22; 102,83; 108,96; 111,96; 125,55; 126,95; 132,74; 155,60; 157,90

15 Parte indólica Ind-1:

2-(2-(1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (Ind-1)

Se calentó triptamina (3,04 g, 19,0 mmol) y anhídrido ftálico-urea (3,00 g, 20,2 mmol) durante 12h en un separador de agua. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Por adición de

20 ciclohexano precipitó el producto, el precipitado fue aspirado y secado. Rendimiento: 4,46 g (Ind-1; 87%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,03 (2H, t); 3,85 (2H, t); 7,04 (2H, m); 7,18 (1H, s); 7,34 (1H, d); 7,54 (1H, d); 7,83 (4H, m); 10,83 (1H, s)

Parte indólica Ind-2:

25 *N*-(2-(1H-indol-3-il)etil)acetamida (Ind-2)

Se mezcló triptamina (192 mg, 1,2 mmol) en THF absoluto (5 ml) con trietilamina (179 µl, 1,3 mmol). A continuación se adicionó anhídrido acético-urea (132 mg, 1,3 mmol) y se agitó durante 4h a TA. La preparación fue concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo se extrajo con acetato y la

30 solución se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 ml) y con una

disolución de NaCl (2x20 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Rendimiento: 236 mg (Ind-2; 97%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,81 (3H, s); 2,83 (2H, m); 3,33 (2H, m); 6,96 (1H, m); 7,05 (1H, m); 7,14 (1H, s); 7,35 (1H, m); 7,53 (1H, d); 7,92 (1H, t, NH); 10,79 (1H, s)

5 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,65; 25,19; 33,11; 39,50; 111,31; 111,86; 118,16; 120,84; 122,52; 127,21; 136,21; 168,99

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)acetamida (Ind-2)

Se mezcló triptamina (192 mg, 1,2 mmol) en THF absoluto (5 ml) con trietilamina (179 µl, 1,3 mmol). A continuación se adicionó anhídrido acético-urea (132 mg, 1,3 mmol) y se agitó a TA durante 4h. La preparación fue concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo se extrajo con acetato y la solución se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 ml) y con una disolución de NaCl (2x20 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y concentró en vacío. Rendimiento: 236 mg (Ind-2, 97%).

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,81 (3H, s); 2,83 (2H, m); 3,33 (2H, m); 6,96 (1H, m); 7,05 (1H, m); 7,14 (1H, s); 7,35 (1H, m); 7,53 (1H, d); 7,92 (1H, t, NH); 10,79 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,65; 25,19; 33,11; 39,50; 111,31; 111,86; 118,16; 120,84; 122,52; 127,21; 136,21; 168,99

Parte indólica Ind-4:

20 *(5-fluor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo*

Se disolvió 5-fluorindolin-2,3-diona (10 mmol) en una mezcla etanol/piridina /ácido acético (50 ml, 15:5:2), se mezcló con malonato de etil-potasio (1,87 g, 11 mmol) y se calentó a reflujo durante 14h. El curso de la reacción fue controlado mediante DC (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:1). Para el procesamiento se retiró la mezcla de diluyentes mediante destilación en vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl 2N (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío a 20 ml. A la solución se adicionó hexano, hasta iniciar la cristalización. Para

completar la cristalización se enfrió la preparación durante 12h a 10°C. El sólido fue aspirado y secado en vacío (S.J. Garden, R.B. da Silva, A.C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412 (en particular página 8406)). Rendimiento: 89%. Punto de fusión: 133-135°C

5 *2-{5-fluor-1H-indol-3-il)etanol (Ind-4)*

Bajo atmósfera de argón, se disolvió (5-fluor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo (10 mmol) en THF absoluto (20 ml). La preparación fue mezclada a continuación, con enfriamiento en baño de agua, con BH₃ en THF (40 ml, 1M, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14h. El
10 curso de la reacción fue controlado mediante DC. Después de concluir la reacción, la solución reactiva fue adicionada a una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo fue
15 filtrado sobre gel de sílice con acetato de etilo. El producto obtenido después eliminar el disolvente era un aceite suficientemente puro y cristalizó espontáneamente. Rendimiento (Ind-4): 95%. Punto de fusión: 47-50°C.

Parte indólica Ind-5:

2-(1H-indol-3-il)etanol (Ind-5) (Disponible comercialmente con n° CAS 526-55-6
20 por ejemplo de Sigma-Aldrich)

Parte indólica Ind-6:

3-metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo

Se introdujeron 1-(trimetilsilil)propino (2,23 ml, 1,68 g, 15,0 mmol), 4-amino-3-yodobenzonitrilo (3,33 g, 13,65 mmol), cloruro de litio (606 mg, 14,3 mmol) y
25 carbonato sódico (4,35 g, 40,95 mmol), bajo argón, sucesivamente, en dimetilformamida (60 ml). A esta mezcla se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (1,116 g, 1,365 mmol), la mezcla reactiva se calentó durante 6h con exclusión de humedad a 100°C y se agitó a continuación durante 16h a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la preparación, se adicionó agua (150 ml)
30 y acetato de etilo (300 ml) y se agitó durante 10 min. Después de la separación

de fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (3x100 ml), se secaron y concentraron. El residuo era una aceite marrón (5,5 g) que contenía, además de 3-metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo, todavía rastros del isómero 2-metil-3-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo y DMF.

3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (Ind-6)

La separación del grupo trimetilsililo se realizó en dos etapas. La mezcla del nitrilo de la etapa anterior (5,15 g, producto bruto) se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml), se mezcló con fluoruro de tetrabutylamonio·3H₂O (5,58 g, 17,7 mmol) y se agitó durante 4h a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se mezcló con agua (150 ml) y se agitó durante 10min. Después de la adición de dietil éter (50 ml), se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3x150 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas, secadas y concentradas. El residuo era una aceite marrón (3,4 g), que fue separado por cromatografía [gel de sílice 60 (170 g); acetato de etilo/ciclohexano (1:10, 1.600 ml), acetato de etilo/ciclohexano (1:4, 500 ml)]. Se obtuvo 3-metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo como un sólido color beige con un rendimiento del 60% (1,92 g) y un punto de fusión de 128-131°C.

Se aisló además una mezcla del producto del indol 3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo y 2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (264 mg), en una proporción de casi 1:1. El compuesto sililo 3-metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo (1,9 g, 8,32 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml) y se calentó durante 2h a 60°C. A continuación se concentró la preparación, se mezcló con agua (150 ml) y se agitó durante 10min. Después de la adición de dietil éter (100 ml), se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2x50 ml). Las fases orgánicas se secaron y concentraron. Se obtuvo 3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (Ind-6) como un sólido color beige, con un rendimiento del 99% (1,33 g) y un punto de fusión de 110-112°C.

30 Parte indólica Ind-7:

3-metil-5-trifluorometil-2-trimetilsilanil-1H-indol

Se combinaron 2-yodo-4-trifluorometilanilina (1,15 g, 4 mmol), trimetilsililpropino (494 mg, 0,656 ml, 4,4 mmol), cloruro de litio (178 mg, 4,2 mmol) y carbonato sódico (1,27 g, 12 mmol) en dimetilformamida absoluta (20 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación, se adicionó [Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂]; 327 mg, 0,4 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante 6h a 100°C (temperatura de baño de aceite) y 18h a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la mezcla reactiva con agua helada, se mezcló con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se agitó durante 30min. Para separar el catalizador, se filtró la mezcla marrón oscuro con celite. Se separaron las fases del filtrado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5x35 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (3x35 ml), a continuación se secaron con sulfato sódico, se filtraron y concentraron en vacío. El aceite marrón oscuro obtenido (1,8 g) que contenía, además de 3-metil-5-trifluorometil-2-trimetilsilanil-1H-indol, trazas de DMF y también el isómero 2-metil-5-trifluorometil-3-trimetilsilanil-1H-indol, se usó usado como producto bruto para la siguiente etapa.

3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (Ind-7)

La separación del grupo trimetilsililo se realizó en dos etapas. El producto bruto de la etapa anterior (1,8 g, 4 mmol, referidos a la etapa previa) se agitó con THF (20 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,64 g, 5,5 mmol) durante 5h a TA. A continuación se purificó la preparación. Después adicionar agua (20 ml), la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y concentraron en vacío. Se obtuvieron 1,8 g de un aceite viscoso marrón oscuro, que fue separado en sus componentes por cromatografía [gel de sílice 60 (60 g); ciclohexano/acetato de etilo (15:1; 500 ml, 10:1; 500 ml)]. Se obtuvieron 763 mg (2,8 mmol, 70% referidos a la etapa previa) de 3-metil-5-trifluorometil-2-trimetilsilanil-1H-indol. Este se mezcló nuevamente con THF (20 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,15 g, 3,6 mmol) y se calentó durante 2h a reflujo. Después del procesamiento antes descrito, se obtuvieron 550 mg (69%) de 3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (Ind-7) como un sólido color beige, con un punto de fusión

de 63-65°C.

Parte indólica Ind-8:

5-fluor-3-metilindol (Ind-8) (Disponible comercialmente con la designación CAS No. 392-13-2, por ejemplo de Chempur)

5 Parte indólica Ind-9:

5-metoxi-3-metil-1H-indol (5-metoxiescatol) (Ind-9)

Se disolvió clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (3,5 g, 20 mmol) en H₂O (100 ml) y se mezcló con carbonato sódico (2,1 g, 20 mmol). La preparación se agitó, apareciendo, después de precipitación pasajera en la base libre, en pocos minutos, una solución clara. Se adicionó propanal (0,98 g, 16,8 mmol) y etanol (5 ml como agente de solubilidad) a la preparación. La mezcla se agitó durante 14h a TA, precipitando en la solución un sedimento aceitoso. Para concluir la transformación, se extrajo la preparación con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con MgSO₄, se secaron y a continuación se concentraron hasta sequedad en un evaporador rotativo. El residuo marrón obtenido (3,2 g) fue disuelto sin más purificación en DMF (20 ml), calentado a 110°C (temperatura de baño) y mezclado con ácido sulfúrico al 12% (10 ml). Apareció una decoloración inmediata. Para completar la reacción, se agitó la preparación otras 3h a 110°C y se dejó reposar a continuación durante una noche a TA. Para la purificación se colocó la solución reactiva en hielo (100 g). La mezcla acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml), las fases acuosas combinadas se lavaron y secaron con MgSO₄. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente (3,3 g) se purificó por cromatografía [gel de sílice 60 (100 g); ciclohexano/EtOAc 4:1 (300 ml)]. Se obtuvo 5-metoxi-3-metil-1H-indol (Ind-9) con un rendimiento de 2,3 g (85%) como un sólido pegajoso.

Parte indólica Ind-10:

3-metil-1H-indol (Ind-10) (Disponible comercialmente bajo la designación CAS 83-34-1, por ejemplo de Sigma Aldrich)

Parte indólica Ind-11:*3-ciclopropil-2-trimetilsilanil-1H-indol*

Se colocó (ciclopropiletinil)trimetilsilano (1,38 g, 10,0 mmol), 2-yodoanilina (1,94 g, 9,1 mmol), cloruro de litio (404 mg, 9,54 mmol) y carbonato sódico (2,9 g, 27,3 mmol) bajo argón, sucesivamente, en dimetilformamida absoluta (40 ml). A esta mezcla se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (744 mg, 0,91 mmol). La mezcla reactiva fue calentada durante 6h con exclusión de humedad a 100°C y a continuación se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la preparación, se adicionó agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se agitó a continuación durante 10min. La mezcla fue filtrada con celite. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico (3x70 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El residuo era un aceite marrón (3,6 g), que aún tenía trazas de producto secundario y dimetilformamida. Después de purificación mediante cromatografía [gel de sílice 60 (120 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:20 (700 ml)] se obtuvo el 3-ciclopropil-2-trimetilsilanil-1H-indol como un sólido color beige con un rendimiento del 75% (1,56 g), punto de fusión de 78-81°C.

3-ciclopropil-1H-indol (Ind-11)

el 3-ciclopropil-2-trimetilsilanil-1H-indol (1,56 g, 6,8 mmol) fue disuelto en tetrahydrofurano (40 ml), se mezcló con fluoruro de tetrabutilamonio·3H₂O (2,79 g, 8,84 mmol) y se agitó durante 2h a 70°C. La mezcla reactiva se concentró, se mezcló con agua (90 ml) y dietil éter (70 ml) y se agitó durante 10min. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas, el Ind-11 fue aislado como un aceite marrón con un rendimiento del 99% (1,04 g).

Parte indólica Ind-12:*(3-ciclohexilprop-1-ynil)trimetilsilano*

Se preparó prop-2-inilciclohexano (5,00 g, 40,9 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a -25°C y se adicionó gota a gota n-butilitio (17,2 ml, 43,0 mmol; 2,5M en hexano). La temperatura se mantuvo entre -15 a -20°C (aproximadamente 5 minutos). La mezcla reactiva se agitó a continuación, entre 0 a -5°C durante 5 30min. A continuación, se adicionó gota a gota, a 0 - -5°C, trietilclorosilano (6,6 g, 43,8 mmol) (aprox. 5 min) y entonces se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue concentrada en vacío y el residuo se mezcló con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con ciclohexano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. Las partes 10 volátiles fueron eliminadas completamente en vacío. Se obtuvo (3-ciclohexilprop-1-inil)trimetilsilano como un aceite amarillo (9,61 g, 99%).

3-ciclohexilmetil-2-trietilsilanil-1H-indol

Se combinó 2-yodoanilina (5,48 g, 25,02 mmol), (3-ciclohexilprop-1-inil)trimetilsilano (6,50 g, 27,45 mmol), cloruro de litio (1,11 g, 26,19 mmol) y 15 carbonato sódico (7,95 g, 75,01 mmol) en dimetilformamida (abs., 70 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación se adicionó el catalizador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂], 2,05 g, 2,51 mmol). La solución se agitó durante 6h a 100-106°C. A la mezcla reactiva negra enfriada a temperatura ambiente se adicionó, uno tras otro, agua (300 ml) y acetato de etilo (150 ml). Después agitar una hora, la 20 mezcla fue filtrada con celite. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. Después de filtración, se eliminaron los componentes volátiles por completo en vacío. El residuo (10,8 g, aceite marrón) se separó por cromatografía [gel de sílice 60 (300 g); ciclohexano/acetato de etilo 20:1 (1.050 25 ml), ciclohexano/acetato de etilo 10:1 (500 ml), ciclohexano/acetato de etilo 3:1 (750 ml)]. Se aisló 3-ciclohexilmetil-2-trietilsilanil-1H-indol como un aceite marrón (5,79 g, 71%).

3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12)

A una solución de 3-ciclohexilmetil-2-trietilsilanil-1H-indol (5,70 g, 17,40 mmol) 30 en MeOH 5N (106 ml) se añadió ácido clorhídrico 5N (20 ml, 100 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El metanol

fue eliminado por destilación, el residuo acuoso se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. Después de filtración, se eliminaron por completo los componentes volátiles en vacío. El residuo sólido (sólido marrón, 4,50 g) se recrystalizó en hexano (15 ml)

5 Se obtuvieron 2,70 g (73%) del 3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12), punto de fusión 71-73°C.

Parte indólica Ind-13:

3-propil-2-trimetilsilanil-1H-indol

Se combinaron 2-yodoanilina (4,65 g, 21,2 mmol), trimetil(pent-1-inil)silano

10 (3,27 g, 23,3 mmol), cloruro de litio (0,96 g, 22,6 mmol) y carbonato sódico (6,75 g, 63,7 mmol) en dimetilformamida (abs., 64 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación, se adicionó el catalizador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂], 1,78 g, 2,2 mmol). La solución se agitó durante 7h a 105-112°C (temperatura de baño de aceite). A la mezcla reactiva negra enfriada a temperatura ambiente se adicionó

15 sucesivamente agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Después de agitar durante una hora, la mezcla fue filtrada con celite. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución al 10% de ácido cítrico (100 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico. Después de filtración, se eliminaron por completo los

20 componentes volátiles en vacío. El residuo (7,03 g aceite marrón) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (150 g), ciclohexano/triclorometano 10:1 (550 ml), ciclohexano/clorometano 5:1 (1.650 ml)]. Se aislaron como un aceite marrón 2,35 g (50%) de 3-propil-2-trimetilsilanil-1H-indol (contaminado).

3-propil-1H-indol (Ind-13)

25 Se disolvió 3-propil-2-trimetilsilanil-1H-indol (3,76 g, 16,25 mmol) en MeOH (70 ml) y se adicionó una dosis de ácido clorhídrico 2N (45 ml, 90 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El metanol fue eliminado por destilación, el residuo acuoso se extrajo con diclorometano (3x20 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron y secaron con sulfato

30 sódico. Después de filtración, se eliminaron por completo los componentes

volátiles en vacío. Se obtuvieron 2,66 g (100%) de 3-propil-1H-indol (Ind-13) como un aceite marrón.

Parte indólica Ind-14:

3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol (Ind-14)

5 Se disolvió indol (5,85 g, 50 mmol) junto con 4-vinilpiridina (5,80 g, 55 mmol) en ácido acético glacial (25 ml). La mezcla reactiva se calentó durante 6h a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el ácido acético glacial por destilación. A continuación se mezcló la preparación con una disolución saturada de NaHCO₃ (75 ml) y agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo
10 (1x100 ml, 3x15 ml). El aceite que permaneció insoluble entre las fases sólo contenía impurezas polares. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y a continuación concentrada por evaporación. El residuo se recrystalizó dos veces en acetato de etilo (cada vez 30 ml). El producto Ind-14 fue obtenido como un sólido amarillo claro con un rendimiento de 7,06 g (31,8 mmol, 63%, punto de
15 fusión: 154-158°C).

Parte indólica Ind-15:

3-(1H-indol-3-il)propanoato de cianometilo

Se disolvió ácido 3-(1H-indol-3-il)propiónico (5 g, 26 mmol) en acetona (50 ml) y se mezcló sucesivamente con carbonato de cesio (4,2 g, 13,0 mmol),
20 cloroacetnitrilo (1,8 ml, 28,6 mmol) y yoduro de potasio (20 mg). Después de un tiempo de reacción de 3d a temperatura ambiente con exclusión de humedad, se separaron los residuos sólidos mediante filtración y el filtrado fue concentrado. Se obtuvo así el producto bruto del éster con un rendimiento de sólo 3,6 g. El filtrado fue absorbido una vez más en acetona (25 ml) y se
25 mezcló con DMF (25 ml) para mejorar la solubilidad de la sal de cesio formada como producto intermedio. A esta solución se adicionó el residuo previamente separado, cloroacetnitrilo (1,8 ml, 18,6 mmol) y yoduro de potasio (20 mg). La mezcla reactiva se agitó durante 3h a 60°C y 16h a temperatura ambiente con exclusión de agua. Los residuos sólidos fueron separados por filtración y el
30 filtrado concentrado. Se pudo obtener producto bruto adicional del éster que

aún contenía DMF. Los dos productos brutos fueron combinados y purificados en gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano (1:3) mediante cromatografía. El cianometil éster fue obtenido como un compuesto color beige con un punto de fusión de 72°C, rendimiento del 91% (5,36 g).

5 *3-(indol-3-il)propionamida-urea*

Se mezcló el cianometil éster recién producido (5,1 g, 22,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), bajo agitación, con una disolución de amoniaco al 25% (125 ml) y se agitó durante 20h a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción la transformación se había completado. El procesamiento de la preparación se realizó mediante separación de fases y extracción de la fase acuosa con tetrahidrofurano (2x30 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas y concentradas. El residuo se lavó con agua (3x10 ml) y dietil éter (3x10 ml) y se secó. El amida deseada se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 76% (3,2 g) y un punto de fusión de 140°C.

15 *3-(indol-3-il)propilamina (Ind-15)*

Se colocó hidruro de litio-aluminio (1,42 g, 34 mmol), bajo argón, en porciones, bajo agitación, en THF absoluto (70 ml). Se adicionó a una solución de la amida recién producida (3,2 g, 17 mmol) en THF absoluto (60 ml) con agitación en 30min a 60°C la suspensión de LiAlH₄. Después de un tiempo de reacción de 12h a 60°C, bajo argón se mezcló la preparación con THF (30 ml) y se adicionó lentamente bajo enfriamiento con hielo agua (35 ml). El compuesto de aluminio así obtenido fue separado por filtración y lavado con THF (3x10 ml). El filtrado fue concentrado hasta el precipitado de un aceite. Después de adición de agua (30 ml), se extrajo la amina con acetato de etilo (3x40 ml), los extractos se combinaron y se lavaron con agua (40 ml). Después de secar y concentrar la fase orgánica se obtuvo la 3-(indol-3-il)propilamina (Ind-15) como un sólido incoloro con un rendimiento del 94% (2,77 g), punto de fusión 65°C.

Parte indólica Ind-16:

30 *3-(1H-indol-3-il)propanol*

Se preparó LiAlH_4 (1,21 mg, 31,71 mmol) en THF seco (50 ml). A la suspensión se adicionó gota a gota una solución ácido de 3-indolpropiónico (2,5 g, 13,21 mmol) en THF seco (80 ml) en 30min. A continuación se calentó la mezcla reactiva durante 3h a reflujo, luego se agitó durante 18h a TA. A continuación se adicionó H_2O (60 ml), entonces una mezcla de H_2SO_4 concentrado (10 ml) y H_2O (30 ml). La mezcla se agitó durante 20min y finalmente se mezcló con éter (50 ml). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con éter (3x40 ml). Los extractos de éter combinados fueron secados con Na_2SO_4 y, después de filtrar el agente de secado, se concentraron en un evaporador rotativo hasta sequedad. Se obtuvo el 3-(1H-indol-3-il)propanol como un aceite viscoso (2,28 g, 99%).

3-(3-trimetilsilaniloxipropil)-1H-indol (Ind-16)

Se preparó 3-(1H-indol-3-il)propanol (1,75 g, 10 mmol) en THF seco (30 ml) y se mezcló a TA primero con hexametildisilazano (10 ml, 47 mmol) seguidamente con trimetilclorosilano (2 ml, 15,7 mmol). Se agitó durante 20h a TA, después se eliminó disolvente en el evaporador rotativo y el residuo se basificó con una disolución saturada de NaHCO_3 . La solución acuosa fue extraída con éter (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2x20 ml) y se secaron con Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente en el evaporador rotativo produjo 3-(3-trimetilsilaniloxipropil)-1H-indol (2,46 g, 100%, punto de fusión: 34-38°C) como un sólido cristalino.

Parte indólica Ind-18:

2-(2-(1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona

Una solución de triptamina (3,04 g, 19,0 mmol) y anhídrido de ácido ftálico-urea (3,0 g, 20,2 mmol) en tolueno (300 ml) se calentaron durante 12h a reflujo en un separador de agua. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se recrystalizó de diclorometano/ciclohexano. Rendimiento: 4,46 g (81%)

Parte indólica Ind-19:

1-(2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (Ind-19)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (7,26 g, 30 mmol), benzimidazol (3,54 g, 30 mmol) y etil-diisopropil-amina (5,1 ml, 30 mmol) en cloroformo abs. (80 ml) se calentó durante 20h a reflujo. A continuación se lavó la solución reactiva con agua dos veces, se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y se purificó el residuo remanente mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (50:1). Se sedimentó en el agua un sólido insoluble que fue aspirado y purificado también en columna de gel de sílice. Se trataba también del producto deseado. Rendimiento: 2,95 g (35%)
¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,21 (2H, t); 4,51 (2H, t); 6,90 (1H, m); 7,21 (5H, m); 7,62 (1H, d); 8,09 (1H, s); 10,95 (1H, s)

Parte indólica Ind-20:

5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-20)

Se disolvió piperidina (3,52 g, 4,08 ml, 41,3 mmol) en dioxano abs. (100 ml), se mezcló a TA con 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (5,00 g, 20,7 mmol) y se agitó durante 16h a 70°C. La solución fue concentrada, absorbida en CHCl₃ (150 ml) y lavada con agua (2x50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró en vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía flash con 200 g gel de sílice y éster etílico/etanol (9:1→1 :2). Rendimiento: 3,80 g (75%), sólido incoloro.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,43 (2H, m); 1,59 (4H, m); 2,67 (6H, m); 2,92 (2H, t); 6,89 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,31 (2H, m); 11,05 (1H, s)

Parte indólica Ind-21:

3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-21)

A una solución de 3-(2-bromoetil)indol (5,00 g, 22,31 mmol) en cloroformo seco (25 ml) se adicionó a temperatura ambiente piperidina (11,2 ml, 113 mmol) y a continuación se calentó la preparación 5h hasta ebullición. Después de enfriar se extrajo la fase orgánica con ácido sulfúrico diluido (2x50 ml). La fase acuosa se alcalinizó con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter (3x50 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Como purificación adicional se recrystalizó el residuo en tolueno (100 ml).

Rendimiento: 2,00 g (40%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,38 (2H, m); 1,52 (4H, m); 2,42 (4H, m); 2,55 (2 H, t); 3,31 (2H, t); 7,03 (3H, m); 7,31 (1H, d); 7,50 (1H, d); 10,73 (1H, s)

Parte indólica Ind-22:

5 *3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol (Ind-22)*

Una solución de 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (7,26 g, 30 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) y etil-diisopropil-amina (5,1 ml, 30 mmol) en cloroformo abs. (70 ml) se calentó 24h a reflujo. A continuación se lavó la solución reactiva con
10 agua dos veces, se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía flash con EE/ciclohexano (1:1 → 4:1). Rendimiento: 2,35 g (34%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,24 (2H, t); 4,64 (2H, t); 6,89 (1H, m); 7,12 (1H, s); 7,30 (2H, m); 7,67 (1H, s); 8,07 (1H, s); 10,96 (1H, s)

Parte indólica Ind-26:

15 *(4-fluor-3-metoxifenil)hidrazina, clorhidrato*

Todas las etapas del procedimiento fueron realizadas a 0°C. Se agitó 4-fluor-3-metoxianilina (4,92 g, 34,8 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml). Después de 10min se adicionó gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (10 ml, 2,41 g, 34,8 mmol). Después de otros 10min, se adicionó una
20 solución de cloruro de estaño(II) (10 ml, 13,6 g, 73 mmol) en ácido clorhídrico concentrado. Después de formarse un precipitado amarillento, se adicionó más ácido clorhídrico concentrado (30 ml). El precipitado fue retirado por filtración, se lavó con un poco de ácido clorhídrico y se secó en vacío mediante adición repetida de tolueno. Rendimiento: 9,81 g (146%), sólido incoloro. Punto de
25 fusión: 123-127°C.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 3,80 (s, 3H), 6,53 (ddd, J = 11,2, 5,2, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,28 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, O₆-DMSO): 55,9; 101,9; 106,3 (J = 6 Hz); 115,7 (J = 19
30 Hz); 142,5; 146,2; 147,2 (J = 237 Hz); 147,3

2-(5-fluor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol (Ind-26)

A una solución de clorhidrato de (4-fluor-3-metoxifenil)hidrazina [1,00 g, 3,46 mmol (referido a la pureza del educto del 68%)] en acetonitrilo (30 ml) y de un 4% de ácido sulfúrico acuoso (30 ml) se adicionó gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de dihidrofurano (242 mg, 3,46 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se incrementó la temperatura a 80°C y se agitó la mezcla reactiva durante 2h a esta temperatura; a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente en vacío. El residuo se mezcló con una solución al 5% de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 570 mg (78%).

Parte indólica Ind-27 y 28:

(3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo (S.J. Garden, R.B. da Silva, A.C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412 (en particular pág. 8406))

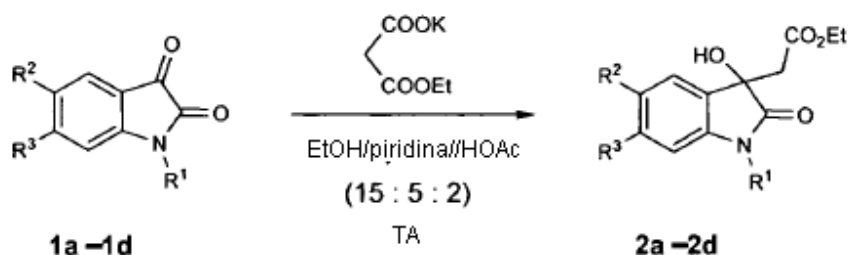


Tabla 1

	Producto	Tiempo de reacción	Rdto, Pto de fusión
2 ^a	R1=H, R2=Br, R3=H (5-bromo-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo	15h	80%, 168-170°C
2b	R1=H, R2=F, R3=H (5-fluor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo	14h	89%, 133-135°C
2c	R1=Me, R2=H, R3=H	36h	73%,

	(3-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo		97-98°C
2d	R1=H, R2=NO ₂ , R3=H (3-hidroxi-5-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo	26h	86%, 194-197°C

La isatina 1^a-1d correspondiente (10 mmol) fue disuelta en una mezcla etanol/piridina/ácido acético (50 ml, 15:5:2), se mezcló con malonato de etilpotasio (1,87 g, 11 mmol) y se calentó a reflujo según los tiempos indicados en la tabla. El curso la reacción fue controlado mediante DC (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:1). Para el procesamiento se eliminó la mezcla de disolvente en vacío por destilación. El residuo fue recogido en acetato de etilo (50 ml) y lavado con agua (50 ml). Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl 2N (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío a 20 ml. Se adicionó hexano a la solución, hasta iniciar la cristalización del 3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo (2^a-2d) correspondiente. Para completar la cristalización se enfrió la preparación 12h a 10°C. El sólido fue aspirado y secado en vacío.

(1H-indol-3-il)etanol

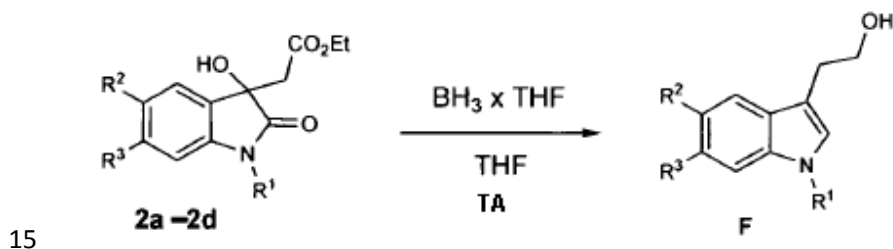


Tabla 2

	Producto	Tiempo de reacción	Rdto, Pto de fusión
5-bromotriptofol	R1=H, R2=Br, R3=H 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanol	12h	75%, 78-79°C
	R1=H, R2=F, R3=H	14h	95%,

	2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol		47-50°C
	R1=Me, R2=H, R3=H 2-(5-metil-1H-indol-3-il)etanol	20h	98%, aceite
Ind-27	R1=H, R2=NO ₂ , R3=H 2-(5-nitro-1H-indol-3-il)etanol	24h	70%**, 78-81°C
**Purificación por cromatografía en columna: gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/ciclohexano (1:4)			

El producto aldol 2^a-2d (10 mmol) fue disuelto bajo atmósfera de Ar en THF absoluto (20 ml). La preparación fue mezclada a continuación, bajo baño de agua de enfriamiento, con BH₃xTHF (40 ml, 1M, 40 mmol) y agitada a temperatura ambiente según los tiempos indicados en la tabla. El curso de la reacción fue controlado mediante DC. Después de concluir la reacción, se colocó la solución reactiva en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo fue filtrado con gel de sílice y acetato de etilo. El producto remanente después de retirar el disolvente estaba presente como un aceite suficientemente puro y cristalizó de manera espontánea. Opcionalmente se realizó una purificación en gel de sílice con los eluyentes indicados en la tabla.

2-(5-piridin-4-il-1H-indol-3-il)etanol (Ind-28)

Se suspendió 5-bromotriptofol (1,05 g, 4,39 mmol; véanse tablas 1 y 2) y ácido piridin-4-bórico (10 mg, 6,59 mmol) en tetrahidrofurano (65 ml) y se mezcló con una disolución de Na₂CO₃ (4,65 g, 43,9 mmol en 44 ml de H₂O). A continuación se adicionó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (456,2 mg, 0,65 mmol). La mezcla reactiva clara se calentó bajo agitación a 65°C durante 14h. El curso de la reacción fue controlado mediante DC. Para la elaboración, se filtró la solución reactiva. El filtrado era de dos fases. La fase orgánica fue separada. El disolvente fue eliminado en un evaporador rotativo por destilación. El residuo viscoso fue purificado mediante cromatografía flash [gel de sílice 60 (45 g); eluyente: EtOAc (800 ml)]. Rendimiento: 282 mg (27%), Ind-28, sólido

amarillo claro; Punto de fusión: 169-171°C.

Parte indólica Ind-31:

N-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida

A una solución de hidrato de cloral (11 g, 0,066 mol) y sulfato sódico (70 g) en
 5 agua (240 ml) se añadió una suspensión de 3,5-dicloroanilina (10 g, 0,0617
 mol) en agua (40 ml) y ácido clorhídrico al 37% (5,3 ml, 0,066 mol). A esta
 mezcla se adicionó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (13,5 g, 0,195
 mol) en agua (60 ml). La mezcla reactiva se calentó durante 1h a reflujo,
 obteniéndose una solución reactiva clara, de la que precipitó ya en el
 10 calentamiento un producto de reacción. La preparación se agitó durante 16h a
 temperatura ambiente y se obtuvo la oxima deseada después de filtrar y lavar
 con agua (3x50 ml), con un rendimiento del 84% (12,1 g) y con un punto de
 fusión de 179°C, sólido amarillo.

4,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona

15 A la N-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida recién producida (12,1 g, 0,052
 mol) se adicionó, e 15min a 50-75°C, ácido sulfúrico al 96% (56 ml). A
 continuación se calentó la mezcla reactiva 15min agitando a 90°C. Después de
 enfriar, se vertió la preparación lentamente en hielo (500 g). El sólido generado
 fue aspirado después de 30 min. La isatina deseada fue aislada con un
 20 rendimiento del 81% (9,12 g) como un sólido anaranjado. No se pudo
 determinar el punto de fusión.

(4,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo

Una solución de la 4,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona recién producida (4,5 g, 20,8
 mmol) en una mezcla de etanol/piridina/ácido acético (15:5:2, 100 ml) se
 25 mezcló con sal potásic de malonato de monometil éster (3,9 g, 22,88 mmol) y
 se calentó a reflujo durante 7h. La mezcla reactiva se extrajo con acetato de
 etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo
 (2x30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico 2N (50
 ml), se secó y concentró. Se obtuvo el hidroxiéster deseado como un aceite

amarillo con un rendimiento del 82% (5,19 g).

2-(4,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanol (Ind-31)

Una solución recién preparada de (4,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo (5,19 g, 17,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se mezcló en baño de hielo, en 20 min, con una solución 1M de borano/THF (68 ml, 68 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 48 h a temperatura ambiente y se colocó, para el procesamiento, bajo agitación en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (2x50 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas y concentradas. El residuo fue absorbido una vez más en una mezcla de agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (3x50 ml), secada y concentrada. Se obtuvo así la parte indólica Ind-31 bruta como un aceite amarillo (3,74 g). Una purificación mediante cromatografía [gel de sílice G (120 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:2 (3,5 l)]. Se obtuvo el producto 2-(4,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanol como un aceite color beige con un rendimiento del 69% (2,4 g).

Parte indólica Ind-36:

5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-36)

Se disolvió pirrolidina (2,94 g, 3,4 ml, 41,3 mmol) en dioxano abs. (100 ml), se mezcló a TA con 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (5,00 g, 20,7 mmol) y se agitó durante 8 h a 70°C. La solución fue concentrada, absorbida en CHCl₃ (150 ml) y lavada con agua (2x50 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash con 500 g de gel de sílice y cloroformo/metanol (20:1 → 9:1 → 4:1 → metanol). Sólo con metanol se obtuvo una sal del compuesto, ésta pudo liberarse a continuación por agitación con NaOH 2N y CHCl₃. Las fases fueron separadas, la fase acuosa se extrajo dos veces con CHCl₃ y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, filtraron y concentraron en vacío. El cloroformo usado probablemente estaba contaminado con HCl. Rendimiento: 3,27 g (Ind-36, 68%), sólido incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,72 (4H, m); 2,62 (4H, m); 2,83 (4H, m); 6,89 (1H, m); 7,25 (3H, m); 10,93 (1H, s),

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,05; 23,90; 53,39; 56,07; 102,77; 108,72; 112,25; 124,68; 127,29; 132,84; 155,46; 157,75,

5 Parte indólica Ind-38:

3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol (Ind-38)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (7,26 g, 30 mmol), pirazol (2,04 g, 30 mmol) y etil-diisopropil-amina (5,1 ml, 30 mmol) en cloroformo abs. (80 ml) fue agitada durante 12h a 90°C. A continuación la solución reactiva fue
10 lavada dos veces con agua, secada con Na₂SO₄, concentrada en vacío y el residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento: 1,91 g (Ind-38, 28%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,16 (2H, t); 4,35 (2H, t); 6,17 (1H, s); 6,86 (1H, m); 7,24 (3H, d); 7,44 (1H, s); 7,64 (1H, s); 10,93 (1H, s)

15 Parte indólica Ind-39:

3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol (Ind-39)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (4,84 g, 20 mmol), imidazol (1,36 g, 20 mmol) y etil-diisopropil-amina (3,4 ml, 20 mmol) en dioxano abs. (50 ml) fue agitada durante 8h a 90°C, hasta que ya no había educto según
20 DC. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo se mezcló con CHCl₃ (100 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 1,29 g (Ind-39; 28%).

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,10 (2H, t); 4,20 (2H, t); 6,90 (2H, m); 7,12 (1H, s); 7,20 (1H, s); 7,33 (2H, m); 7,55 (1H, s); 10,9 (1H, s)

Parte indólica Ind-40:

1-{2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil}-1H-benzo[d]imidazol (Ind-40)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-5-fluor-1H-indol (7,26 g, 30 mmol), benzimidazol (3,54 g, 30 mmol) y etil-diisopropil-amina (5,1 ml, 30 mmol) en cloroformo abs. (80 ml) se calentó durante 20h a reflujo. A continuación se lavó la solución reactiva dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y se purificó el residuo remanente mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (50:1). En el agua se sedimentó un sólido insoluble, que fue aspirado y también purificado en columna de gel de sílice. Éste también era producto deseado. Rendimiento: 2,95 g (35%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,21 (2H, t); 4,51 (2H, t); 6,90 (1H, m); 7,21 (5H, m); 7,62 (1H, d); 8,09 (1H, s); 10,95 (1H, s)

Parte indólica Ind-43:

3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol

Se mezcló 2-yodo-4-trifluorometoxianilina (1,242 g, 8 mmol), trimetilsililpropino (2,988 mg, 1,31 ml, 8,8 mmol), cloruro de litio (356 mg, 8,4 mmol) y carbonato sódico (2,54 g, 24 mmol) en dimetilformamida abs. (20 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación se añadió el catalizador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂]; 654 mg, 0,8 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 6h a 100°C (temperatura de baño de aceite) y 18h a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la mezcla reactiva con agua helada, se mezcló con agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y se agitó 30min. Para separar el catalizador, se filtró la mezcla marrón oscura con celite. Las fases del filtrado fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (5x35 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (3x35 ml), secadas a continuación con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. El aceite marrón oscuro obtenido (2,95 g) que contenía, además de 3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol, también el isómero 2-metil-5-(trifluorometoxi)-3-(trimetilsilil)-1H-indol, se usó como producto bruto para la siguiente etapa.

3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ind-43)

La separación del grupo trimetilsililo se realizó en dos etapas. El producto bruto

de los compuestos sililo (3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol y 2-metil-5-(trifluorometoxi)-3-(trimetilsilil)-1H-indol) (2,95 g, 8 mmol, referidos a la etapa previa) fueron agitados con THF (40 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (3,28 g, 11 mmol) durante 4h a TA. Luego se procesó la preparación. Después
 5 de la adición de agua (40 ml), la mezcla se agitó durante 15min. A continuación se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con dietil éter (3x60 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. Se obtuvo un aceite viscoso marrón oscuro, que fue separado en sus componentes mediante cromatografía [gel de sílice 60 (100 g);
 10 ciclohexano/acetato de etilo (15:1; 1.000 ml; 10:1; 400 ml)]. Se obtuvieron 1,44 g (5 mmol, 63% referido a la etapa previa) de 3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol puro. Éste se mezcló nuevamente con THF (30 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,05 g, 6,5 mmol) y se calentó 2h a reflujo. Después del procesamiento previamente descrito se obtuvieron 1,018 g (59%,
 15 referido a la primera etapa) de 3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ind-43) como un aceite marrón.

Parte indólica Ind-47:

2-(1H-indol-3-il)acetato de metilo (Ind-47) (CAS-No.1912-33-0, obtenible comercialmente de por ejemplo Fluka)

20 Parte indólica Ind-49:

3-hidroxi-3-piridin-2-ilmetil-1,3-dihidroindol-2-ona

Una mezcla de isatina (12,0 g, 82 mmol) y 2-picolina (25,1 g, 24 ml, 0,27 mol) fue calentado 5h a reflujo. La mezcla reactiva fue concentrada a continuación en vacío, el residuo se mezcló repetidas veces con tolueno y en cada caso
 25 nuevamente concentrado en vacío. La 2-picolina aún presente se eliminó mediante destilación Kugelrohr a 60°C. El residuo se mezcló con cloroformo (100 ml) y ácido clorhídrico 1M (80 ml), la fase acuosa fue separada y la fase de cloroformo se mezcló nuevamente con ácido clorhídrico 1M (40 ml) y se extrajo. Las fases ácidas acuosas combinadas fueron ajustadas a pH 10 con
 30 una disolución de amoníaco al 25% y el producto precipitado fue retirado por

filtración, lavado con agua y secado a 100°C. Rendimiento: 21,0 g (100%), sólido amarillo; Punto de fusión: 165-170°C.

1H-NMR (DMSO-d₆): 3,17 (d, 1H, J = 13,0 Hz); 3,30 (d, 1H, J = 13,1Hz); 6,29 (s, 1H); 6,64 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 6,82 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,91 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,04-7,17 (m, 3H); 7,57 (dt, 1H, J = 6,9 y 1,4 Hz); 8,29 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 10,13 (s, 1H)

3-piridin-2-ilmetil-1H-indol (Ind-49)

Una solución de 3-hidroxi-3-piridin-2-ilmetil-1,3-dihidroindol-2-ona (4,80 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) se mezcló con una solución 2M del complejo dimetilsulfuro-borano (20 ml, 40 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue mezclada cuidadosamente con metanol (10 ml) y concentrada en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con metanol, en cada caso nuevamente concentrado en vacío y absorbido en ácido clorhídrico 1N (40 ml). La suspensión acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x40 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 10 con una disolución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (4,0 g) fue purificado mediante cromatografía flash (400 g, 20x7,6 cm) primero con acetato de etilo/ciclohexano (2:1) y luego con cloroformo. Rendimiento (Ind-49): 2,00 g (48%), sólido rojizo. Punto de fusión: 80-82°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,18 (s, 2H); 6,92 (ddd, 1H, J = 8,0,7,0 y 1,1Hz); 7,05 (ddd, 1H, J = 8,2, 7,1 y 1,2 Hz); 7,15 (m, 1H); 7,18-7,24 (m, 2H); 7,34 (dt, 1H, J = 8,1 y 0,9 Hz); 7,45 (br d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,64 (dt, 1H, J = 7,7 y 1,9 Hz); 8,47 (ddd, 1H, J = 4,9, 1,8 y 0,9 Hz); 10,86 (s, 1H)

Parte indólica Ind-50:

Ácido 3-(1H-indol-3-il)propiónico (Ind-50) (CAS-No. 830-96-6, disponible comercialmente por ejemplo de Fluka)

Parte indólica Ind-54:

2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (Ind-54)

Una mezcla de ácido 3-indolpropiónico (2,85 g, 15 mmol) y N-metil-1,2-fenilendiamina (611 mg, 5,0 mmol) se agitó a 130°C durante 5h, generándose una masa viscosa marrón oscuro, que fue disuelta en cloroformo (100 ml). A continuación se lavó la solución orgánica con una disolución al 10% de Na₂CO₃ (2x30 ml) y agua, se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con ciclohexano/EE (1:1). Rendimiento: 863 mg (Ind-54, 63%), sólido incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,22 (4H, t); 3,65 (3H, s); 6,95-7,56 (5H, m); 7,35 (1H, d); 7,45 (1H, d); 7,59 (2H, m); 10,81 (1H, s)

10 Parte indólica Ind-55:

2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (Ind-55) (CAS-No. 16571-51-0, disponible comercialmente por ejemplo de Sigma-Aldrich)

Parte indólica Ind-56:

15 *Ácido 4-(1H-indol-3-il)butanoico (Ind-56)* (CAS-No. 133-32-4, disponible comercialmente por ejemplo de ACROS)

Parte indólica Ind-57:

4-(1H-indol-3-il)butan-1-ol (Ind-57)

Se preparó LiAlH₄ (1,14 g, 30 mmol), bajo exclusión de oxígeno, en THF anhidro (100 ml). A la suspensión se adicionó, gota a gota, ácido 4-(1H-indol-3-il)butanoico (2,03 g, 10 mmol, disuelto en 80 ml de THF anhidro) en 30 min. A continuación se calentó la preparación durante 3h a reflujo hasta ebullición. La mezcla reactiva fue agitada durante una noche a temperatura ambiente. A continuación la preparación se mezcló cuidadosamente con agua (30 ml). La mezcla fue agitada durante 20min y se mezcló con NaOH 2N (10 ml). La fase orgánica fue separada y la solución acuosa remanente se extrajo con dietil éter (3x40 ml). La solución de éter fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en un evaporador rotativo hasta sequedad. Se obtuvo el Ind-57 con un rendimiento de 1,8 g (95%) como un aceite incoloro.

Parte indólica Ind-61:*1-(2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona (Ind-61)*

A una solución caliente de triptamina (3,30 g, 20,6 mmol) y acetato de potasio (2,23 g, 22,7 mmol) en ácido acético (10 ml) se adicionó por porciones anhídrido de ácido succínico-urea (2,27 g, 22,7 mmol). La solución reactiva se calentó durante 3h hasta ebullición, se siguió agitando durante una noche a TA, el sedimento precipitado se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético y EtOH. Rendimiento: 3,00 g (Ind-61, 60%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,61 (4H, s); 2,88 (2H, t); 3,61 (2H, t); 7,01 (2H, m); 7,20 (1H, s); 7,36 (1H, d); 7,53 (1H, t); 10,86 (1H, bs),

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,06; 27,98; 38,60; 110,60; 111,41; 117,86; 118,33; 120,95; 122,83; 127,01; 136,19; 177,54

Parte indólica Ind-62:*1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Ind-62)*

A una solución de 3-(2-brometil)indol (5,00 g, 22,3 mmol) en cloroformo seco (25 ml) se adicionó, a temperatura ambiente, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5,94 g, 5,6 ml, 44,6 mmol) y a continuación se agitó bajo reflujo durante 5h. La preparación reactiva se enfrió durante una noche. La fase orgánica se extrajo con ácido sulfúrico diluido (2x50 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter (3x50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y concentró en vacío. Rendimiento: 5,35 g (Ind-62, 88%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,83 (2H, m); 2,67 (2H, m); 2,92 (2H, m); 3,50 (2 H; m); 6,47 (1H, m); 6,66 (1H, m); 6,87 (1H, m); 7,08 (3H, m); 7,20 (1H, m); 7,36 (1H, m); 7,55 (1H, m); 10,82 (1H, s)

Parte indólica Ind-63:*1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Ind-63)*

Se suspendió la resina 4-(bromometil)fenoxietil-poliestireno (HL) (5,00 g, 5,5 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (30 ml), se mezcló con azida de sodio

(1,78 g, 27,5 mmol, 5 eq.) y se agitó durante 48h a TA. La resina fue separada por filtración, lavada con metanol y secada. La resina fue nuevamente suspendida en DMA (100 ml), se adicionó 3-(2-brometil)indol (0,60 g, 2,67 mmol) y se agitó durante 5d a TA. A continuación se mezcló con propiolato de metilo (0,24 ml, 2,67 mmol), se agitó durante 20h a 80°C y se eliminó el disolvente en vacío. El residuo se separó mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Además del producto deseado, se recuperó 3-(2-brometil)indol (103 mg, 17%). Rendimiento: 342 mg (Ind-63, 47%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,36 (2H, m); 3,80 (3 H; m); 4,73 (2H, m); 7,03 (3H, m); 7,33 (1H, d); 7,53 (1H, d); 8,73 (1H, s); 10,85 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 25,65; 50,29; 51,63; 109,60; 111,39; 118,09; 121,05; 123,18; 126,80; 129,00; 136,11; 137,34; 138,30; 160,73

Parte indólica Ind-64:

3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol (Ind-64)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (4,48 g, 20 mmol) e isoindol (4,76 g, 40 mmol) en dioxano abs. (50 ml) se agitó durante 6h a 80°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue mezclado con CHCl₃ (100 ml) y lavado con agua dos veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento: 3,01 g (Ind-64, 57%), sólido marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,95 (4H, m); 3,93 (4H, m); 7,18 (2H, m); 7,20 (5H, m); 7,35 (1H, d); 7,57 (1H, d); 10,79 (1H, s)

Parte indólica Ind-65:

2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Ind-65)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (4,48 g, 20 mmol) e isoquinolina (5,33 g, 40 mmol) en dioxano abs. (50 ml) se agitó durante 6h a 80°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, se mezcló el residuo con CHCl₃ (100 ml) y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, concentrada en vacío y el residuo remanente purificado mediante

cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1). Rendimiento: 4,78 g (Ind-65, 86%), sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,76 (6H, m); 2,95 (2H, m); 3,66 (2H, s); 7,06 (6H, m); 7,18 (1H, s); 7,34 (1H, d); 7,56 (1H, d); 10,77 (1H, s)

5 Parte indólica Ind-66:

3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-66)

Se disolvió pirrolidina (3,17 g, 3,7 ml, 44,6 mmol) en dioxano abs. (100 ml), se mezcló a TA con 3-(2-bromoetil)-1H-indol (5 g, 22,3 mmol) y se agitó durante 8h a 70°C. La solución fue concentrada, absorbida en CHCl_3 (150 ml) y lavada con agua (2x50 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , filtró y concentró en vacío. Rendimiento: 3,00 g (Ind-66, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,73 (4H, m); 2,54 (4H, m); 2,74 (2H, t); 2,61 (2H, t); 6,99 (2H, m); 7,15 (1H, s); 7,35 (1H, d); 7,52 (1H, d); 10,79 (1H, s)

Parte indólica Ind-68:

15 *3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-68)*

Se preparó 3-(2-bromoetil)indol (3,00 g, 13,39 mmol) en CHCl_3 abs. (25 ml) y se mezcló con 1-metilpiperazina (2,68 g, 26,8 mmol). Se agitó a 75°C (temperatura del baño) durante 5h y durante una noche a TA. La preparación se extrajo con ácido sulfúrico diluido (2x30 ml), la fase ácida acuosa se alcalinizó con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter (3x30 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró en vacío. Rendimiento: 1,45 g (Ind-68, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,18 (3H, s); 2,38 (4H, m); 2,58 (4H, m); 2,83 (2H, t); 3,43 (2H, t); 6,98 (2H, m); 7,13 (1H, s); 7,34 (1H, m); 7,49 (1H, m); 10,77 (1H, s)

25 Parte indólica Ind-69:

4-(2-(1H-indol-3-il)etil)morfolina (Ind-69)

Se disolvió morfolina (2,33 g, 2,33 ml, 26,8 mmol) en dioxano abs. (50 ml) y se mezcló a TA con 3-(2-bromoetil)-1H-indol (3,00 g, 13,4 mmol). La solución

fue agitada durante 14h a 70°C, concentrada en vacío, absorbida en CHCl_3 (100 ml) y lavada con agua (2x30 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró en vacío. El residuo obtenido fue recristalizado de metanol acuoso. Rendimiento: 1,09 g (35%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,45 (4H, m); 2,58 (2H, t); 2,83 (2H, t); 3,59 (4H, m); 7,04 (2H, m); 7,15 (1H, s); 7,32 (1H, d); 7,50 (1H, d); 10,77 (1H, s)

Parte indólica Ind-70:

1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (Ind-70)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (4,48 g, 20 mmol) y bencimidazol
10 (4,72 g, 40 mmol) en dioxano abs. (50 ml) se agitó durante 13h a 90°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo se mezcló con CHCl_3 (200 ml) y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1). Rendimiento: 1,32 g (25%), sólido marrón claro.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3,24 (2H, t); 4,53 (2H, t); 7,10 (3H, m); 7,27 (3H, m); 7,62 (3H, m); 8,09 (1H, s); 10,85 (1H, s)

Parte indólica Ind-71:

3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol (Ind-71)

Se agitó una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (1,12 g, 5 mmol) e imidazol
20 (0,68 g, 10 mmol) en dioxano abs. (10 ml) durante 4h a 80°C, hasta que ya no había educto según DC. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue mezclado con CHCl_3 (100 ml) y lavado con agua dos veces. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1).

25 Rendimiento: 507 mg (Ind-71, 48%), sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3,16 (2H, t); 4,23 (2H, t); 6,86 (1H, s); 7,05 (3H, m); 7,19 (1H, s); 7,32 (1H, m); 7,55 (2H, m); 10,86 (1H, s)

Parte indólica Ind-72:

3-{2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil}-1H-indol (Ind-72)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1 H-indol (4,92 g, 22 mmol) y 1,2,4-triazol (3,03 g, 44 mmol) en dioxano abs. (50 ml) se agitó durante 24h a 80°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue mezclado con

5 CHCl₃ (100 ml) y lavado con agua dos veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (50:1). Rendimiento: 0,792 g (Ind-72, 17%), aceite incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 3,20 (2H, t); 4,44 (2H, t); 7,05 (3H, m); 7,35 (1H, d); 7,49

10 (1H, s); 7,96 (1H, s); 8,37 (1H, s); 10,83 (1H, s)

Parte indólica Ind-73:*3-(2-(1H-indol-3-il)etil)tiazolidina (Ind-73)*

Se agitó 3-(2-bromoetil)indol (3,00 g, 13,4 mmol) y tiazolidina (2,38 g, 26,8 mmol) en CHCl₃ abs. (25 ml) durante 5h a 75°C (temperatura del baño). La

15 preparación fue enfriada a TA y extraída con ácido sulfúrico diluido (2x30 ml). La fase ácida acuosa se alcalinizó con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter (3x30 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, concentrada en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1 → 4:1 → MeOH), Rendimiento: 564 mg (Ind-73, 18%),

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,68-3,05 (10H, m); 6,97 (2H, m); 7,18 (1H, m); 7,32 (1H, m); 7,57 (1H, m); 10,84 (1H, s)

Parte indólica Ind-74:*3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol (Ind-74)*

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (2,24 g, 10 mmol), 5-metil-1,2,3,4-tetrazol (0,84 g, 10 mmol) y etil-diisopropil-amina (1,7 ml, 10 mmol) en dioxano abs. (25 ml) se agitó durante 8h a 90°C, hasta que ya no había educto según DC. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, se mezcló el residuo con CHCl₃ (100 ml) y la fase orgánica fue lavada con agua dos veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo

25

remanente se purificó mediante cromatografía flash con EE/ciclohexano (1:4→1:1→MeOH). Rendimiento: 843 mg (37%) 3-[2-(5-metiltetrazol-2-il)etil]-1H-indol (Ind-74); 936 mg (41%) 3-[2-(5-metiltetrazol-1-il)etil]-1H-indol (Ind-77).

Ind-74: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,44 (3H, s); 3,36 (2H, t); 4,87 (2H, t); 7,05 (3H, m);
5 7,35 (1H, m); 7,49 (1H, m); 10,85 (1H, s)

Ind-77: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,16 (3H, s); 3,25 (2H, t); 4,58 (2H, t); 7,07 (3H, m);
7,36 (1H, m); 7,43 (1H, m); 10,87 (1H, s)

Parte indólica Ind-75:

3-(2-{1H-pirazol-1-il)etil}-1H-indol (Ind-75)

10 Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (2,24 g, 10 mmol) y pirazol (1,36 g, 20 mmol) en dioxano abs. (20 ml) se agitó durante 16h a 80°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue mezclado con CHCl₃ (100 ml) y lavado con agua dos veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía
15 flash con CHCl₃/MeOH (50:1). Rendimiento: 0,62 g (Ind-75, 29%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,20 (2H, t); 4,37 (2H, t); 6,18 (1H, s); 7,04 (3H, m); 7,32 (1H, d); 7,44 (1H, s); 7,52 (1H, d); 7,66 (1H, s); 10,80 (1H, s)

Parte indólica Ind-76:

3-{2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil}-1H-indol (Ind-76)

Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (4,92 g, 22 mmol) y 1,2,3-triazol (3,03 g, 44 mmol) en dioxano abs. (50 ml) se agitó durante 22h a 80°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue mezclado con CHCl₃ (100 ml) y lavado con agua dos veces. La fase orgánica se secó con
25 Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (50:1). Rendimiento: 0,50 g (Ind-76, 11%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,31 (2H, t); 4,67 (2H, t); 6,97 (1H, m); 7,08 (2H, m); 7,34 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,65 (1H, s); 8,01 (1H, s); 10,72 (1H, s)

Parte indólica Ind-77:*3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol (Ind-77)*

La síntesis del indol Ind-77 fue descrita en el marco de la síntesis de la parte 74.

Parte indólica Ind-83:5 *N-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida*

A una solución de hidrato de cloral (11 g, 0,066 mol) y sulfato sódico (70 g) en agua (240 ml) se adicionó una suspensión de 3,4-dicloroanilina (10 g, 0,0617 mol) en agua (40 ml) y ácido clorhídrico al 37% (5,3 ml, 0,064 mol). A esta mezcla se adicionó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (13,5 g, 0,195 mol) en agua (60 ml). La mezcla reactiva se calentó 1h a reflujo, apareciendo una solución reactiva clara, de la que precipitó un producto de reacción ya con el calor. La preparación se agitó durante 16h a temperatura ambiente, obteniéndose la oxima deseada después de filtración y lavado con agua (3x50 ml), con un rendimiento del 91% (13,1 g) y un punto de fusión de 179°C, como un sólido amarillo.

5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona y 4,5-dicloro-1H-indol-2,3-diona

La oxima recién obtenida (13 g, 0,055 mol) se colocó, en 15min, a 50-60°C, en ácido sulfúrico al 96% (60 ml). A continuación se calentó la mezcla reactiva durante 15min, bajo agitación, a 80°C. Después de enfriar, se vertió la preparación lentamente en hielo (500 g). El sólido generado fue aspirado después de 30 min. Se obtuvo una mezcla de 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona y 4,5-dicloro-1H-indol-2,3-diona (10,6 g, 90%). Ambas isatinas estaban presentes en una proporción 1:4. Mediante separación por cromatografía de la mezcla de isómeros [gel de sílice G (500 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:2 (4,8 l), 1:1 (2,0 l), acetato de etilo (1,8 l)] se obtuvo la 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona con un rendimiento del 14% (1,7 g) y la 4,5-dicloro-1H-indol-2,3-diona con un rendimiento del 22% (2,55 g, Pf. 252-253°C). Ambos compuestos eran sólidos color naranja.

(5,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo

Una solución de 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona (1,7 g, 7,9 mmol) en una mezcla de etanol/piridina/ácido acético [(15:5:2), 39,5 ml] fue mezclada con sal potásica de malonato de monoetilo (1,49 g, 8,74 mmol) y calentada 23h a reflujo. La mezcla reactiva fue concentrada y codestilada con tolueno (3x10 ml). Se obtuvo un residuo sólido rojo, que se agitó en una mezcla de agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) durante 20min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con ácido clorhídrico 2N, secadas y concentradas. Se obtuvo así el hidroxi éster deseado como un sólido rojo con un rendimiento del 89% (2,13 g), punto de fusión 204-208°C.

2-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanol (Ind-83)

Se mezcló una solución del (5,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo recién obtenida (2,13 g, 7,0 mmol) en tetrahidrofurano abs. (15 ml) en baño de hielo, en 15min, con una solución 1M de borano/THF (28,0 ml, 28,0 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante 57h a temperatura ambiente y, bajo agitación, para el procesamiento, se colocó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas y concentradas. Se obtuvo el indol bruto como un aceite amarillo (1,9 g). Una purificación mediante cromatografía [gel de sílice G (80 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:2 (2 l)] produjo el 2-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanol deseado (Ind-83) como un sólido color beige, con un rendimiento del 60% (0,96 g) (Pf. 65-67°C).

25 Parte indólica Ind-85:

1H-indol (Ind-85) (Indol, CAS-No. 120-72-9, disponible comercialmente por ejemplo de Sigma-Aldrich)

Parte indólica Ind-86:

1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ind-86) (7-azaindol, CAS-No. 271-63-6,

disponible comercialmente por ejemplo de Sigma-Aldrich)

Parte indólica Ind-89:

2-(benzo[b]tiofen-2-il)etanol (Ind-89)

A una solución de benzotiofeno (5 g, 37,2 mmol) en dietil éter (40 ml) se
 5 adicionó, bajo argón, en 10min, una solución 2,5M de n-butilitio en hexano (18
 ml, 45 mmol) a -70°C. Después de 30 min, se calentó la mezcla reactiva
 lentamente a -15°C (30 min). A esta mezcla se adicionó una solución de óxido
 de etileno (4,88 g, 112 mmol) en dietil éter (20 ml) a -10°C en 20min. La
 10 solución de óxido de etileno se obtuvo mediante condensación de óxido de
 etileno gas a -40°C y absorción en dietil éter. La mezcla reactiva se calentó
 lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16h. El procesamiento
 de la preparación se realizó mediante la adición de una disolución saturada de
 NH₄Cl (30 ml) bajo argón y enfriamiento con hielo. La solución ligeramente
 15 turbia fue filtrada y luego mezclada con agua (10 ml) y dietil éter (10 ml). Se
 separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2x30 ml). Las
 fases orgánicas fueron combinadas y lavadas con HCl 2N (30 ml) y con una
 disolución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica fue concentrada después
 hasta sequedad, obteniéndose el producto bruto del alcohol como un sólido
 20 amarillo. Después de purificación mediante cromatografía en gel de sílice (160
 g) con acetato de etilo/ciclohexano (1:5), se obtuvo el alcohol como un sólido
 blanco con un punto de fusión de 82-84°C, rendimiento del 59%.

Bloque de indol Ind-90:

1-fenilsulfonil-1H-indol (Ind-90) (Accesible comercialmente CAS No.
 40899-71-6, por ejemplo de Sigma-Aldrich)

25 Bloque de indol Ind-92:

Benzofurano (Ind-92) (Accesible comercialmente CAS No. 271-89-6, por
 ejemplo de Sigma-Aldrich)

Bloque de indol Ind-94:

Benzofuran-3-il-acetato de metilo

Se disolvió K⁺OtBu (0,673 g, 6 mmol), bajo exclusión de oxígeno, en DMF anhidra (10 ml). La preparación fue mezclada a continuación con trietil éster de ácido fosfonoacético (0,87 ml, 6 mmol). Después de 20min, se adicionó a esta
 5 mezcla una solución de benzofuran-3(2H)-ona (0,536 g, 4 mmol) en DMF anhidra (10 ml, atmósfera de argón). La mezcla reactiva se agitó durante 1h a temperatura ambiente y se vertió en hielo posteriormente (50 ml) para el procesamiento. La mezcla obtenida fue extraída con dietil éter (4x20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (4x20 ml), se secó con Na₂SO₄ y a
 10 continuación se concentró. El producto obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); ciclohexano, acetato de etilo (4:1)] y se obtuvo con un rendimiento de 0,372 g (48%) en forma de un aceite amarillento.

2-(benzofuran-3-il)etanol

15 Se suspendió LiAlH₄ (1,025 g, 37,95 mmol), bajo exclusión de oxígeno, en dietil éter. A continuación, se mezcló la preparación lentamente con una solución de benzofuran-3-il-acetato de metilo recién producida (2,546 g, 13,4 mmol) en dietil éter (15 ml), se mezcló y agitó durante 30min a temperatura ambiente. El curso la reacción fue controlado mediante DC. Para la hidrólisis del hidruro
 20 excedente se adicionó cuidadosamente gota a gota a la preparación una mezcla de agua (2 ml) y dietil éter (5 ml). La solución de éter obtenida fue filtrada con arena de sílice y la torta de filtrado enjuagada con dietil éter. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo el alcohol deseado con un rendimiento de 1,93 g (89%) como unb aceite amarillo claro y se usó sin más
 25 purificación para la siguiente síntesis.

3-(2-brometil)benzofurano

Se suspendió *d*ibromuro de trifenilfosfano (5,52 g, 14,41 mmol) en acetonitrilo abs. (15 ml) bajo argón, se calentó al baño maría a 19°C y se mezcló, en
 15min, con 2-(benzofuran-3-il)etanol (2,11 g, 13,1 mmol) disuelto en acetonitrilo
 30 abs. (7 ml). Durante la adición se mantuvo la temperatura de la mezcla reactiva

entre 19 y 21°C. A continuación se dejó la preparación reposar durante 12h sin más enfriamiento. El trifenilfosfano precipitado durante este tiempo fue retirado mediante filtración de la mezcla reactiva. El filtrado obtenido fue concentrado. Para la eliminación completa del fosfano, se absorbió el residuo obtenido en
 5 ciclohexano (20 ml) y se filtró con una capa de gel de sílice de un espesor de aproximadamente 3 cm (15 g). El gel de sílice fue lavado con ciclohexano (5x20 ml). La solución así obtenida, que contiene el bromuro deseado en forma pura, fue concentrada en un evaporador rotativo. Éste se aisló con un rendimiento de 2,47 g (87%) como un aceite amarillento.

10 *Sal sódica de tiosulfato de S-[2-(benzofuran-3-il)]etilo*

Se disolvió tiosulfato de sodio (5,44 g, pentahidrato, 21,9 mmol) en agua (22 ml) y se mezcló, en 10min, con agitación, con 3-(2-bromometil)benzofurano (2,90 g, 12,9 mmol) disuelto en etanol (40 ml). La mezcla reactiva se calentó a continuación a reflujo. Después de 4h se concluyó la transformación (control por
 15 DC). Para el procesamiento, se eliminó en vacío el etanol contenido en la mezcla de disolventes mediante destilación. El residuo acuoso fue extraído con dietil éter (3x20 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2x20 ml). Las fases acuosas combinadas fueron concentradas en un evaporador rotativo. El residuo blanco amarillento así obtenido (3,63 g) contiene x mol de agua. La
 20 transformación al tiol se realizó sin más purificación.

2-(benzofuran-3-il)etantiol (Ind-94)

Bajo exclusión de oxígeno (atmósfera de argón) se suspendió la sal sódica de tiosulfato de S-[2-(benzofuran-3-il)]etilo producida (3,63 g, contiene x mol de agua) en ácido fosfórico al 50% (60 ml). La mezcla reactiva obtenida fue
 25 recubierta a continuación con dietil éter (75 ml) y calentada bajo agitación vigorosa a reflujo (7h), hasta que ya no se pudo observar casi sólido alguno en la fase acuosa. Después de enfriar, se separaron las dos fases y la fase acuosa fue extraída con dietil éter (4x15 ml). Las fases de éter combinadas fueron lavadas con agua (2x10 ml) y secadas con sulfato sódico. El residuo (aceite
 30 amarillento, 1,71 g), obtenido después de eliminar el dietil éter, contiene, según NMR, aproximadamente un 80% del tiol Ind-94 deseado. Ensayos sencillos de

purificación y disolución mostraron que el Ind-94 era relativamente inestable y se obtenían productos secundarios tan solo con el reposo en solución de éter (Comprobación mediante espectroscopía NMR). El producto bruto obtenido fue usado por ello sin más procesamiento para la síntesis del tio-éter.

5 Parte indólica Ind-95:

3-metilbenzo[b]tiofeno (Ind-95) (Accesible comercialmente CAS No. 1455-18-1, por ejemplo de Acros Organics)

Parte indólica Ind-100:

1-bencil-3-[2-(1H-indol-3-il)etil]urea (Ind-100)

- 10 Se disolvió triptamina (1,04 g, 6,5 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, en una mezcla de acetona (20 ml) y trietilamina (1 ml). A 0°C se adicionó gota a gota rápidamente isocianato de bencilo (952 mg, 7,15 mmol, 0,88 ml), a continuación se agitó la preparación durante otras 2h bajo enfriamiento con hielo y 2h a TA. Una DC en cloroformo/metanol 20:1 mostró a continuación
- 15 cantidades reducidas de triptamina. La preparación fue concentrada en vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía flash con 100 g de gel de sílice y cloroformo/metanol 20:1→9:1→4:1. Rendimiento: 1,72 g (90%).

Parte indólica Ind-101:

1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea (Ind-101)

- 20 Se disolvió triptamina (1,04 g, 6,5 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, en una mezcla de acetona (20 ml) y trietilamina (1 ml). A 0°C se adicionó rápidamente gota a gota isocianato de fenilo (852 mg, 7,15 mmol, 0,78 ml), a continuación se continuó agitando la preparación durante 2h bajo enfriamiento con hielo y durante una noche a TA. Una DC en cloroformo/metanol 20:1 mostró a
- 25 continuación cantidades reducidas de triptamina. La preparación se concentró en vacío. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía flash con 100 g gel de sílice y cloroformo/metanol 50:1→9:1. Rendimiento: 928 mg (51%).

Parte indólica Ind-102:

1-ciclopentil-3-[2-(1H-indol-3-il)etil]urea (Ind-102)

Se disolvió triptamina (1,04 g, 6,5 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno, en una mezcla de acetona (20 ml) y trietilamina (1 ml). A 0°C se adicionó rápidamente gota a gota isocianato de ciclopentilo (795 mg, 7,15 mmol, 0,81 ml), a
 5 continuación se agitó la preparación todavía otras 2h bajo enfriamiento con hielo y durante una noche a TA. De la solución precipitó un sólido blanco, que fue aspirado y lavado con acetona. Se obtuvieron 641 mg de producto puro. El filtrado fue concentrado en vacío y se mezcló a continuación con acetona (10 ml). El sólido blanco no disuelto fue aspirado y lavado con acetona, así se
 10 obtuvieron otros 612 mg del producto puro. Rendimiento: 1,25 g (71%).

Parte indólica Ind-103:*[2-(1H-indol-3-il)etil]amida de ácido ciclopentanosulfónico (Ind-103)*

Se preparó triptamina (950 mg, 5,93 mmol) en THF abs. (30 ml) y se mezcló a TA con trietilamina (0,82 ml, 5,93 mmol). A continuación se adicionó
 15 rápidamente a TA cloruro de ciclopentanosulfonilo (1,00 g, 5,93 mmol) y la preparación fue agitada durante 1d a TA. Una DC en cloroformo/metanol 20:1 mostró sólo cantidades menores de triptamina. La preparación fue concentrada en vacío, el residuo obtenido fue absorbido en acetato (20 ml) y lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x20 ml). Precipitó un precipitado en la
 20 solución, éste fue aspirado, pero según DC no se trataba del producto. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (2x20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Rendimiento: 749 mg (43%).

Parte indólica Ind-104:

2-(1H-indol-3-il)etil]amida de N-[2-(1H-indol-3-il)etil]bencenosulfonamida
 25 *(Ind-104)*

Se preparó triptamina (955 mg, 5,96 mmol) en THF abs. (30 ml). A continuación se adicionó TEA (888 µl, 6,45 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (826 µl, 6,45 mmol) y se agitó durante 16h a TA. La preparación fue concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo fue absorbido en EE (20 ml)

y lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 ml) y una disolución de NaCl (2x20 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en vacío. Rendimiento: 1,80 g (100%).

Parte indólica Ind-105:

5 *[2-(1H-indol-3-il)etil]amida de ácido tiofen-2-sulfónico (Ind-105)*

Se preparó triptamina (640 mg, 4,0 mmol) en THF abs. (30 ml). A continuación se adicionó TEA (596 μl , 4,3 mmol) y cloruro de 2-tiofensulfonilo (785 mg, 4,3 mmol) y se agitó durante 5h a TA. La preparación fue concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo fue absorbido en EE (20 ml) y lavado con una
10 disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 ml) y una disolución de NaCl (2x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada en vacío. Rendimiento: 1,38 g (100%).

Parte indólica Ind-106:

N-[2-(1H-indol-3-il)etil]nicotinamida (Ind-106)

15 Se preparó triptamina (640 mg, 4,0 mmol) en THF abs. (30 ml). A continuación se adicionó TEA (596 μl , 4,3 mmol) y ácido clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (770 mg, 4,3 mmol) y se agitó durante 5h a TA. La preparación fue concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo fue absorbido en EE (20 ml) y lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (2x20 ml) y una disolución de NaCl (2x20
20 ml). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada en vacío. Rendimiento: 482 mg (45%).

Parte indólica Ind-107:

2-(1-benzolsulfonil-1H-indol-2-il)etanol

En un matraz de sulfurización con paletas magnéticas, termómetro interno,
25 embudo de goteo, tubo de entrada y de salida de gas y tapa de diafragma se preparó, bajo argón, a -5°C , LDA de diisopropilamina (6,7 ml, 48 mmol) y una solución de n-BuLi 2,5M en hexano (17,6 ml, 44 mmol) en THF seco (100 ml). Se agitó durante 20min a -5°C , luego se enfrió a -75°C y se adicionó gota a gota

1-(fenilsulfonil)indol (10,3 g, 40 mmol) en THF seco (80 ml) en un período de 2h, de manera que la temperatura interna no rebasó los -70°C. Después de concluir la adición, se agitó otros 90min a esta temperatura. A continuación se adicionó gota a gota, a -15°C, óxido de etileno (6 ml, 120 mmol) en THF seco (25 ml). La mezcla reactiva se dejó reposar durante una noche en baño frío. La solución clara marrón-rojiza fue vertida en una disolución saturada de NH₄Cl (100 ml). Después de la adición de agua (30 ml), apareció una separación de fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2x50 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 2N (30 ml) y con una disolución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica fue concentrada después a sequedad, presentando así el producto bruto una mezcla de 2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)etanol, 2-(1H-indol-1-il)etanol y del educto. Mediante cromatografía [gel de sílice G (300 g); ciclohexano/EtOAc (7:1)] pudo separarse el educto. La mezcla de los dos alcoholes (4,7 g) fue usada para la siguiente etapa.

2-(1H-indol-1-il)etanol (Ind-107)

Para la separación del grupo fenilsulfonilo del 2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)etanol, se disolvió la mezcla recién obtenida (4,7 g) en etanol (80 ml) y sosa cáustica 2M (80 ml) y se calentó bajo agitación durante 32h a reflujo. Se extrajo el etanol en un evaporador rotativo y se diluyó el residuo con agua (20 ml). La solución acuosa se extrajo con éter (3x70 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (30 ml) y con una disolución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se concentró entonces hasta sequedad. Se obtuvo un aceite marrón oscuro (3,08 g), que fue separado en gel de sílice G (200 g); ciclohexano/EtOAc (3:1) en un subproducto (1,23 g, 16%, referido a la primera etapa) y el alcohol deseado 2-(1H-indol-1-il)etanol (1,12g, 14%).

Parte indólica Ind-108:

Trietil-(3-fenilprop-1-inil)silano

A una solución de prop-2-inilbenceno (5,00 g, 43,0 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se adicionó gota a gota, a -25°C, n-butilolitio (18,1 ml, 45,3 mmol, 2,5M en hexano). La temperatura se mantuvo entre -15 y -20°C

(aproximadamente 5 minutos). A continuación se agitó la mezcla reactiva a 0 - -5°C durante 30min. A continuación se adicionó gota a gota, a 0 a -5°C, trietilclorosilano (6,9 g, 45,8 mmol) (aproximadamente 5 min) y a continuación se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue concentrada en vacío y el residuo se mezcló con agua (50 ml). La mezcla fue extraída con ciclohexano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. Los componentes volátiles fueron eliminados por completo en vacío. Se obtuvo trietil-(3-fenilprop-1-inil)silano como un aceite amarillo (9,46 g, 95%, AS 11024).

10 *3-bencil-2-trietilsilanil-1H-indol*

Se combinaron 2-yodoanilina (5,48 g, 25,02 mmol), trietil-(3-fenilprop-1-inil)silano (6,34 g, 27,51 mmol), cloruro de litio (1,11 g, 26,19 mmol) y carbonato sódico (7,95 g, 75,01 mmol) en dimetilformamida (abs., 70 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación se adicionó el catalizador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂], 2,05 g, 2,51 mmol). La solución fue agitada durante 6h a 100-106°C. A la mezcla reactiva negra enfriada a temperatura ambiente se adicionó sucesivamente agua (300 ml) y acetato de etilo (150 ml). Después de agitar una hora, se filtró la mezcla con celite. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con sulfato sódico seco. Después de filtración, se eliminaron los componentes volátiles por completo en vacío. El residuo (10,5 g aceite marrón) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (300 g); ciclohexano/acetato de etilo 10:1 (2.200 ml)]. Se aisló el 3-bencil-2-trietilsilanil-1H-indol como un aceite marrón (6,44 g, 80%).

25 *3-bencil-1H-indol (Ind-108)*

Se disolvió 3-bencil-2-trietilsilanil-1H-indol (6,37 g, 19,81 mmol) en MeOH (119 ml) y se adicionó una dosis de ácido clorhídrico (5N, 22 ml, 110 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante una noche a temperatura ambiente. El metanol fue eliminado por destilación, se extrajo el residuo acuoso con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. Después de filtración, se eliminaron los componentes volátiles

por completo en vacío. El residuo (sólido marrón, 4,97 g) fue recrystalizado en tolueno/hexano (5+30 ml). Se obtuvieron 3,53 g (86%) de 3-bencil-1H-indol (Punto de fusión: 108-110 C).

Ejemplos

- 5 **Ejemplo 1:** 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1) mezcla de diastereómeros

A una suspensión de N,N-dimetil-N-{4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-amina (diastereómero apolar, según WO 2004043967) (0,72 g, 2,00 mmol) en HCl concentrado (60 ml) se adicionó
 10 poco a poco en 2h Sn en polvo (3,00 g, 25,40 mmol). Durante la adición se generó una solución clara, que fue agitada durante 2h. Para el procesamiento, se basificó la preparación con una disolución saturada de Na₂CO₃ y se mezcló la mezcla obtenida con EtOAc (50 ml). Debido a que la separación de fases estaba incompleta, se separaron mediante filtración los componentes insolubles
 15 tanto en H₂O como en EtOAc. La torta de filtrado fue lavada con EtOAc (5x20 ml), la fase acuosa se extrajo con la fracción respectiva de acetato de etilo (5x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄. Después de filtración del medio de secado, se eliminó el disolvente en un evaporador rotativo y se recrystalizó el residuo (600 mg) en tolueno (100 ml). Se obtuvo el
 20 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol como una mezcla de estereómeros (0,22 g, 30%). El sólido (0,22 g, 0,60 mmol) fue disuelto en EtOH en ebullición (30 ml) y mezclado con ácido cítrico (0,13 mg, 0,67 mmol), y se disolvió en EtOH caliente (5 ml). La solución en etanol fue concentrada (a aproximadamente 10 ml) y mezclada con éter (10 ml). El precipitado generado
 25 se separó en frita de vidrio y se secó. El citrato (Ejemplo 1) (0,20 g, 60%, PF: a partir de 114°C) fue obtenido como un sólido blanco.

Ejemplo 3: Acetato de (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etilo, clorhidrato

Bajo argón, se disolvió triptofol (Ind-5, 161 mg, 1 mmol) y cetona (Ket-10, 217
 30 mg, 1 mmol) a 0°C en HBr/ácido acético glacial (33%) (5 ml). La mezcla se

mantuvo durante una noche a TA. Bajo agitación, se adicionó poco a poco NaHCO_3 y se eliminaron los componentes volátiles en vacío por destilación. El residuo fue disuelto en EtOAc (20 ml) y lavado con una disolución saturada acuosa de NaHCO_3 (3x10 ml). Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotativo, se purificó el residuo mediante recristalización en MeOH (15 ml). La base libre del producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (289 mg, 72%). Éste fue suspendido en etil metil cetona (5 ml) y mezclado con clorotrimetilsilano (137 μl , 1,1 mmol). El producto deseado (Ejemplo 3) precipitó como un sólido, que fue aspirado y secado (315 mg, 100%, PF: 120-122°C)).

Ejemplo 4: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(3-aminopropil)-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvieron la cetona (Ket-10, 435 mg, 2 mmol) y 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina (Ind-15, 348 mg, 2 mmol) en DCE (20 ml). A continuación se realizó una adición rápida de ácido metanosulfónico (4 ml). La preparación fue agitada durante 1h a TA. La mezcla reactiva roja clara fue diluida con H_2O (10 ml) y se llevó a pH 11 con NaOH 2N. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con DCE (3x20 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente en un evaporador rotativo. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (MeOH) y se obtuvo la base libre del producto deseado como un sólido amarillo (400 mg, 54%). Para la producción del citrato, se disolvió la olefina recién obtenida (380 mg, 1,02 mmol) en EtOH caliente (10 ml) y se mezcló con una disolución caliente de ácido cítrico (196 mg, 1,02 mmol) en EtOH (2 ml). La mezcla se mantuvo entonces durante 16h a 5°C. El etanol se eliminó en un evaporador rotativo y se obtuvo el citrato deseado (Ejemplo 4) como un sólido amarillo (576 mg, 100%, PF: 150-155°C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (s, ancho, 2H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 2H), 1,99-2,17 (m, 8H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 3H), 2,54-2,68 (m, 3H), 2,68-2,79 (m, 1H), 6,11-6,19 (m, 1H), 6,85-7,02 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 10,52 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 21,8, 26,6, 27,0, 32,7, 35,2, 38,5, 41,74,

60,1, 110,4, 110,8, 117,8 117,9, 120,5, 124,6, 126,0, 126,8, 127,2, 128,3, 129,7, 134,8, 134,9, 142,5

Ejemplo 6: (±)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato

- 5 Bajo argón, se mezcló una solución de cetona (Ket-10, 1,1 g, 5,07 mmol) e indol (Ind-16, 1,48 g, 6,0 mmol) en DCM (30 ml) a -78°C en 5min con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (1 ml, 5 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 60min a -78°C y mezclada finalmente con trietilsilano (0,9 ml, 5,6 mmol). La mezcla se calentó durante aproximadamente 4h a TA y se agitó
- 10 otras 10h a TA. Se adicionó NaOH 1N (40 ml) y se agitó 60min. Se formó un precipitado, que se disolvió parcialmente con adición de DCM (30 ml). Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con DCM (3x30 ml), los extractos orgánicos fueron combinados y lavados con NaOH 1N (1x30 ml) y H₂O (2x30 ml). Después de secado con Na₂SO₄, se eliminó el disolvente en un
- 15 evaporador rotativo y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc, después EtOAc/EtOH (8:2)), obteniéndose la olefina deseada (134 mg, 7%, PF: 163-167°C). Para la transformación en el clorhidrato, se disolvió la olefina (120 mg, 0,31 mmol) en etil metil cetona (10 ml), se mezcló con Me₃SiCl (76 µl, 0,6 mmol) y se agitó 3h a TA. Así precipitó el clorhidrato
- 20 (Ejemplo 6) como un sólido blanco (67 mg, 52%, PF: 212-216°C).

Ejemplo 7: (±)-2-(5,6-dicloro-2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

- Bajo argón, se mezcló cetona (Ket-10, 217 mg, 1 mmol) e indol (Ind-83, 230 mg, 1 mmol) en DCM abs. (50 ml) con ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 1,1 mmol). La mezcla reactiva fue agitada 21h a TA. Precipitó un sólido marrón.
- 25 La mezcla reactiva fue mezclada con NaOH 1N (20 ml) y agitada a TA 1h. Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con DCM (20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente después filtración del medio de secado en un evaporador rotativo. El residuo se
- 30 agitó con 2-propanol (3 ml) durante 10min, el residuo se separó mediante filtración y lavado con 2-propanol (3x2 ml). El filtrado fue concentrado en un

evaporador rotativo (312 mg) y purificado mediante cromatografía (MeOH=10:1 (1,0 l), 4:1 (0,5 l), MeOH (0,5 l). Se obtuvo así la olefina deseada como un sólido amarillo (87 mg, 20%, PF: 116-119°C). Para obtener el citrato, ésta se mezcló con EtOH (15 ml) y se calentó a 50°C. La solución turbia se mezcló con
 5 ácido cítrico (42 mg, 0,22 mmol), se disolvió en EtOH caliente (4 ml). Se produjo una solución clara, de la que precipitó al enfriar a TA un sólido. Se agitó durante 16h a TA y se mantuvo la mezcla 2h a 5°C. El citrato deseado (Ejemplo 7) fue aspirado y lavado con EtOH (2x5 ml) (59 mg, 48%, PF: 210-212°C).
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,64-1,78 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H),
 10 2,21 (s, 6H), 2,37-2,48, (m, 2H), 2,60 (dd, 4H), 2,73-2,88 (m, 3H), 6,16 (t, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 10,97 (s, 1H)

Ejemplo 8: (±)-2-(2-(4-morfolin-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

15 Se preparó la cetona (Ket-9, 259 mg, 1 mmol) y triptofol (Ind-5, 1 mg, 1 mmol) en DCM abs. (50 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 1,1 mmol). Se agitó 15h a TA. Se formó un precipitado marrón claro. La mezcla reactiva se mezcló con NaOH 1N (20 ml) y se agitó durante 16h a TA. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con DCM (2x20 ml). Las
 20 fases orgánicas fueron combinadas y secadas con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente en un evaporador rotativo produjo la olefina deseada como un sólido color beige (401 mg, 99%). Éste fue disuelto en EtOH (5 ml) y mezclado con ácido cítrico (211 mg, 1,1 mmol), disuelto en EtOH (5 ml). Se agitó 16h a TA y se mantuvo la mezcla 2h a 5°C. El sólido se retiró por filtración, el filtrado se
 25 concentró a 5 ml y se mezcló con éter (50 ml). El sólido precipitado fue aspirado y lavado con EtOH (2x10 ml). El citrato deseado (Ejemplo 8) pudo aislarse como un sólido amarillo (269 mg, 45%, PF: 125-137°C).

Ejemplo 9: (±)-2-(4,6-dicloro-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

30 Se preparó la cetona (Ket-10, 217,3 mg, 1 mmol) con indol (Ind-31, 230,1 mg, 1 mmol) en DCM abs. (40 ml). A continuación se adicionó ácido trifluorometano-

sulfónico (0,1 ml, 1,1 mmol). La preparación fue agitada 20h a TA. La solución clara marrón claro fue mezclada con NaOH 1N (20 ml) y agitada vigorosamente otra hora. Entre las fases precipitó un sólido blanco. Éste fue aspirado, lavado con DCM (20 ml), se obtuvo así la olefina deseada (416 mg, 97%, PF: 255-258°C). Para la producción del citrato se disolvió parte del sólido (341 mg, 0,79 mmol) en EtOH (60 ml) bajo calentamiento y se mezcló con ácido cítrico (168 mg, 0,87 mmol) disuelto en EtOH (5 ml). Se agitó 6h a TA y la mezcla se mantuvo durante 20h a 5°C. La solución se concentró en un evaporador rotativo a aproximadamente 10 ml, se mezcló con éter (20 ml) y se agitó durante 1h. El sólido precipitado fue aspirado y lavado con éter (10 ml). El citrato (9) se obtuvo como un sólido blanco (444 mg, 91%, PF: 151-154°C).

Ejemplo 10: (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

Una suspensión de N,N-dimetil-N-{4-fenil-6'-fluor-1',3',4',9'-tetrahidroespiro(ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-il)amina (diastereómero apolar, de WO 2004043967) (400 mg, 1,06 mmol, 20 ml) fue agitada en HCl concentrado durante 18 h a TA. La solución inicialmente turbia se aclaró con el transcurso del tiempo. A continuación se basificó con una disolución saturada de Na₂CO₃. El sólido precipitado fue separado por filtración en frita de vidrio y se obtuvo así la olefina deseada (340 mg, 84%, PF: 216-221°C). Ésta fue disuelta (340 mg, 0,89 mmol) en 30 ml de isopropanol en ebullición y mezclada con ácido cítrico (170 mg, 0,88 mmol) disuelto en isopropanol caliente (5 ml). La mezcla reactiva fue enfriada a TA y la mezcla fue concentrada en un evaporador rotativo a aproximadamente 10 ml. Así precipitó un sólido, que fue separado frita de vidrio. Por secado en vacío se obtuvo el Ejemplo 10 (180 mg, 42%).

Ejemplo 11: 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(fenil)-6'-(piridin-4-il)espiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]-indol]4-amina (mezcla de diastereómeros)

La cetona (Ket-10, 245,4 mg, 1,13 mmol) fue preparada con indol (Ind-28, 270,0 mg, 1,13 mmol) en 1,2-dicloroetano abs. (35 ml). A continuación se adicionó gota a gota ácido metanosulfónico (220,6 µl, 3,39 mmol). La

preparación fue agitada 16h a TA. La mezcla reactiva se calentó entonces a 75°C y se agitó 7h a esta temperatura. Así precipitó un sólido color amarillo claro. Ésta fue aspirado a temperatura ambiente y lavado con 1,2-dicloroetano (3x2 ml) y dietil éter (2x2 ml), a continuación se secó. Rendimiento (mezcla de diastereómeros): 660 mg (93%); Punto de fusión: 190-197°C.

(±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-(piridin-3-il)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1 :1)

El sulfonato recién producido (763 mg, 1,21 mmol) era claramente soluble en agua (28 ml). La solución se mezcló con sosa cáustica 1N (pH 11) y se agitó vigorosamente una hora. El precipitado voluminoso se disolvió en diclorometano (100 ml). Las fases claras fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x10 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron y luego se concentraron. El residuo era un sólido amarillo claro (477,5 mg), que correspondía según DC a la mezcla del espiroéter y la olefina deseada. La separación de la mezcla se logró mediante cromatografía flash dos veces [gel de sílice 60 cada vez (50 g); 1. columna eluyente: MeOH/EtOAc (1:7; 400 ml), MeOH/EtOAc (1:1; 1.000 ml); 2. columna eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/EtOAc (10:1:1; 480 ml), CH₂Cl₂/MeOH/EtOAc (2:1:1; (800 ml)]. La olefina se obtuvo así con un rendimiento de 20 mg (PF 202-207°C, 4%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ ppm: 1,61-1,78 (m,-2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,32-2,46 (m,1H), 2,58-2,85 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,93, 6,93 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,75, 6,75 Hz, 2H), 6,21-6,34 (m,1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,40 (m,4H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 4,78, 1,56 Hz,1H), 8,86 (d, J = 1,64 Hz,1H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 27 A, 27,5, 28,2, 33,2, 38,5, 60,9, 63,2, 108,4, 111,1, 117,3, 121,5, 123,4, 126,7, 127,1, 127,2, 127,8, 130,1, 134,4, 137,8, 142,6, 147,5, 148,5

El racemato de la olefina I recién obtenida (20 mg, 0,046 mmol) fue disuelto en etanol (5 ml) bajo calentamiento y mezclado con ácido cítrico (19,3 mg, 0,101 mmol) disuelto en etanol (1 ml). La mezcla fue agitada 1h a TA. Tampoco con enfriamiento apareció el precipitado. La solución fue concentrada hasta aproximadamente 1 ml, se mezcló con dietil éter (3 ml) y se agitó 2h. Se

decantó la lejía madre encima del sólido precipitado cuidadosamente. El sólido fue enjuagado dos veces con dietil éter (2 ml) y la solución sobrenadante se retiró nuevamente con pipeta. El residuo se secó en vacío. El citrato de la olefina (Ejemplo 11) fue obtenido como un sólido amarillo con un rendimiento del 98% (28,2 mg, Punto de fusión no determinable).

Ejemplo 13: (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-nitro-1H-indol-3-il)etanol

La cetona (Ket-10, 1,305 g, 6,0 mmol) fue disuelta junto con el indol (Ind-27, 1,24 g, 6 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml). A TA, se adicionó rápidamente ácido trifluorometanosulfónico (1,19 ml, 6 mmol), adoptando la solución un color marrón. La preparación fue agitada otras 48h a TA. La reacción fue controlada mediante DC. Para el procesamiento, se mezcló la preparación con NaOH 5N (50 ml) y se agitó 30min. La fase orgánica fue separada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5x30 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada por evaporación a continuación. El aceite amarillo remanente era una mezcla de la olefina deseada y de un subproducto. La mezcla se separó y purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (200 g); MeOH (2.000 ml)]. La olefina se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento de 1,23 g (51%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,58-1,83 (m, 1H), 1,94-2,18 (m, 8H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,52-2,70 (m, 2H), 2,85-3,03 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 2H), 6,18-6,27 (m, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,92 (dd, J = 8,92, 2,27 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 2,01Hz, 1H), 11,43 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 24,9, 26,3, 26,9, 32,5, 60,0, 70,6, 110,0, 111,9, 115,5, 116,4, 126,3, 126,8, 127,4, 127,7, 128,0, 128,8, 138,5, 139,7, 140,2, 142,5

(±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-nitro-1H-indol-3-il)etanol, citrato (2:1)

Para la producción del citrato se disolvió la olefina (360 mg, 1 mmol) en etanol caliente (50 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (194 mg, 1 mmol) en etanol (5 ml). Después de enfriar a 5°C, se dejó

reposar la preparación 16h. El sólido generado fue aspirado y secado. Se obtuvo el hemicitrato deseado con un rendimiento de 276 mg (50%) en forma de sólido blanco (Punto de fusión: 199-203°C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-O₆) δ ppm: 1,58-1,82 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 8H),
 5 2,33-2,82 (m), 2,82-3,02 (m, 2H), 3,25-3,48 (m, 2H), 6,14-6,29 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 3H), 7,93 (dd, J = 8,95, 2,22 Hz, 1H), 8,41-8,51 (m, 1H), 11,47 (s, 1H)

Ejemplo 14: (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1 :1)

10 La cetona (Ket-6, 0,220 g, 0,804 mmol) y triptofol (Ind-5, 0,130 g, 0,804 mmol) fueron preparados en diclorometano abs. (10 ml) bajo argón, a continuación se mezcló con ácido metanosulfónico (0,078 ml, 0,881 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La preparación fue mezclada con NaOH 1N y extraída con diclorometano (3x15 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró
 15 en vacío, a continuación se purificó el producto mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento: 0,07 g, 21,2%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,01 (2H, m); 2,19 (1H, m); 2,24 (6H, s); 2,73 (2H, s); 2,91 (2H, t); 3,34 (1H, m); 3,53 (2H, m); 4,71 (1H, t, OH); 6,25 (1H, bs); 6,96 (2H, m); 7,27 (4H, m); 7,41 (1H, m); 7,73 (1H, m); 7,88 (1H, m); 10,66 (1H, bs)

20 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 26 A4; 28,74; 28,97; 33,81; 38,32; 59,98; 61,84; 79,12; 107,53; 110,65; 118,09; 118,26; 120,85; 121,46; 122,07; 123,12; 123,84; 124,39; 128,72; 129,29; 135,18; 135,81; 138,87; 139,17; 150,93

La olefina recién obtenida (0,07 g, 0,168 mmol) fue disuelta en etanol caliente (2,5 ml) y mezclada a temperatura ambiente con ácido cítrico (0,033 g, 0,168
 25 mmol) disuelto en etanol caliente (1 ml). Luego se concentró la solución reactiva en vacío y se obtuvo un sólido marrón. Rendimiento: 99 mg (97%)
 Ejemplo 14; Punto de fusión: 95-97°C.

Ejemplo 15: (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

30 La cetona (Ket-6, 0,220 g, 0,804 mmol) y el indol (Ind-4, 0,194 g, 0,804 mmol)

fueron preparados en diclorometano abs. (10 ml) bajo argón, a continuación se mezcló con ácido metanosulfónico (0,078 ml, 0,881 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La preparación fue mezclada con NaOH 1N y extraída con diclorometano (3x15 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío, a continuación se purificó el producto mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento: 0,130 g (37%) .

¹H-NMR (DMSO-d₆): en el (2H, m); 2,25 (7H, m); 2,74 (2H, s); 2,87 (2H, t); 3,29 (1H, m); 3,53 (2H, m); 4,63 (1H, t, OH); 6,26 (1H, bs); 6,82 (2H, m); 7,20 (3H, m); 7,73 (1H, m); 7,86 (1H, m); 10,72 (1H, bs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 26,38; 28,61; 28,97; 33,77; 38,31; 59,94; 61,70; 79,12; 102,72; 102,95; 108,08; 108,65; 108,90; 111,54; 121,48; 122,07; 123,13; 123,85; 125,09; 129,10; 131,78; 137,91; 138,88; 139,15; 150,83; 157,79

La olefina recién obtenida (0,130g, 0,298 mmol) fue disuelta en etanol caliente (2,5 ml) y mezclada con ácido cítrico (0,058 g, 0,298 mmol) disuelto en etanol caliente (1,5 ml). Luego se concentró la solución reactiva en vacío y se obtuvo un sólido de apariencia marrón. Rendimiento: 0,151 g (83%) Ejemplo 15; Punto de fusión: 92-104°C.

Ejemplo 16: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvió escatol (Ind-10, 262 mg, 2 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 434 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 2,3 mmol). La preparación fue agitada 3d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (720 mg) se recristalizó en metanol (20 ml). La olefina deseada (Ejemplo 16) se obtuvo con un rendimiento de 412 mg (62%) y con un punto de fusión de 168-180°C. El precipitado del citrato se realizó análogamente al Ejemplo 15.

Ejemplo 17: N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1)

Ejemplo 18: N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1)

Variante 1: (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina

- 5 Se disolvió 3-metilindol (Ind-10, 262 mg, 2 mmol) junto con Ket-10 (434 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 2,3 mmol). La preparación fue agitada 3d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml).
- 10 Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y entonces concentrados. El producto bruto obtenido (720 mg) fue recrystalizado en metanol (20 ml). Se obtuvo así la (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina así con un rendimiento de 412 mg (62%) y un punto de fusión de 168-180°C.

- 15 N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (diastereómero polar y apolar)

- La (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (550 mg, 1,66 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1 g, 8,5 mmol)
- 20 poco a poco en 30min. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otros 30min. Para el procesamiento, se concentró la mezcla en un evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante adición de NaOH 2N (20 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con acetato de etilo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas
- 25 con Na₂SO₄, secadas y a continuación concentradas. El residuo obtenido (530 mg) fue recrystalizado en metanol (60 ml). Se obtuvo la N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (isómero apolar) con un rendimiento de 222 mg (40%, Punto de fusión: a partir de 204°C). Se concentró la lejía madre metanólica. Un análisis por NMR del residuo remanente (305 mg,
- 30 Rendimiento: 55%) demostró que se trataba principalmente del segundo diastereoisómero polar. El compuesto se usó sin más purificación para la

formación del citrato.

Variante 2: N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (diastereómero apolar)

Se mezcló 3-metilindol (Ind-10, 262 mg, 2 mmol) junto con Ket-10 (434 mg, 2 mmol) con HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml) y se agitó 22h a TA. A continuación se introdujo en la preparación, a TA, Sn en polvo (0,5 g) poco a poco en 30min. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla otros 30min. Para el procesamiento, se concentró la mezcla reactiva en un evaporador rotativo hasta sequedad. La preparación se basificó con NaOH 2N. La mezcla acuosa fue mezclada con acetato de etilo (20 ml). Los compuestos insolubles de la mezcla fueron separados mediante frita de vidrio. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases de la lejía madre fueron separadas, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con MgSO₄, secadas y entonces concentradas. El residuo obtenido (550 mg) fue recrystalizado en metanol (70 ml, sólido disuelto en alto grado). De esta manera se aislaron 110 mg de producto. De la lejía madre metanólica se aislaron, mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo), otros 40 mg de dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (Rendimiento: 150 mg, 28%, Punto de fusión: a partir de 204°C).

*N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (2:1), diastereómero apolar (Ejemplo 17)*

Se disolvió N,N-dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (isómero apolar, 222 mg, 0,68 mmol), con calor de ebullición, en 2-propanol (50 ml) y se mezcló con ácido cítrico (192 mg, 1 mmol), disuelto en isopropanol caliente (2 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y se matuvo en reposo 12h. El precipitado generado se separó mediante frita de vidrio. El Ejemplo 17 se obtuvo así con un rendimiento de 283 mg (99%, Punto de fusión: 244-252°C).

*N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (2:1), diastereómero polar*

Se disolvió N,N-dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (isómero polar 290 mg, 0,87 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (150 ml) y se mezcló con ácido cítrico (254 mg, 1,32 mmol, disuelto en 5 ml de isopropanol). La mezcla reactiva fue agitada 10min. Después de enfriar a TA, se concentró la
 5 mezcla reactiva a aproximadamente 80 ml. La solución se mantuvo 1h a TA y a continuación durante una noche a 5°C. El sólido generado fue aspirado y desechado. La lejía madre fue concentrada hasta sequedad. El residuo se mezcló con agua (7 ml) y se agitó vigorosamente 30min a TA. El sólido amarillo generado fue aspirado y secado. Se obtuvo el Ejemplo 18 con un rendimiento
 10 de 185 mg (49%) como un sólido amarillo y un punto de fusión de 224-236°C.

Ejemplo 19: (±)-2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato

Se disolvió la cetona (Ket-10, 898 mg, 4,13 mmol) y el indol (Ind-1, 1,20 g, 4,13 mmol) en diclorometano abs. (50 ml) bajo argón. A continuación se adicionó
 15 rápidamente ácido trifluorometanosulfónico (480 µl/5,5 mmol) y se agitó durante una noche a TA. La preparación se alcalinizó con NaOH 1N y se agitó otros 15min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (tres veces 20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con
 20 CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 1,10 g (55%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,63 (2H, m); 2,09 (6H, m); 2,48 (2H, m); 2,64 (2H, m); 3,00 (2H, m); 3,69 (2H, m); 6,24 (1H, s); 6,97 (2H, m); 7,20-7,47 (5H, m); 7,68 (4H, m); 10,66 (1H, s)

25 2-{2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil}isoindolin-1,3-diona, citrato (1:1), Uno de 2 diastereómeros posibles

La olefina recién producida (1,10 g, 2,24 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (55 ml). En 30min se adicionó estaño (2,60 g, 2,24 mmol) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol y se agitó durante una noche a TA. A continuación se concentró la preparación en vacío, se mezcló
 30 con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (tres veces 20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue

purificado mediante cromatografía flash EE/EtOH (1:2→ MeOH + 1% TEA). Rendimiento: 177 mg (16%) (Fracción mezclada); 432 mg (39%) diastereómero polar. El diastereómero polar recién obtenido (80 mg, 0,162 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se disolvió ácido cítrico (30 mg, 0,162 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada, concentrada a la mitad, se aspiró el material precipitado y se secó en vacío. Rendimiento: 111 mg (Ejemplo 19; 100%). Punto de fusión: 108-110°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,46 (2H, m); 1,74 (2H, m); 1,89 (2H, m); 2,37 (6H, s); 2,45-2,65 (4H, m); 2,97 (2H, m); 3,75 (2H, t); 6,89 (2H, m); 7,13 (1H, d); 7,46 (6H, m); 7,64 (4H, s); 10,44 (1H, s), citrato,

Ejemplo 20: (±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida

La cetona (Ket-10, 234 mg, 1,08 mmol) y el indol (Ind-2, 219 mg, 1,08 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (10 ml) bajo argón, se mezcló rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (188 µl, 2,16 mmol) y se agitó 16h a TA. A continuación se alcalinizó con NaOH 1N y se agitó otros 15min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (tres veces 20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con CH/EE (1:1-1:4), EE/EtOH (4:1-1:1), EtOH, (metanol + 1% TEA). Las fracciones fueron mezcladas con NaOH 1N y extraídas con diclorometano (dos veces 10 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 86 mg (19%).

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida, citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina recién obtenida (436 mg, 1,08 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (25 ml), mezclada en 30min con estaño (1,25 g, 1,08 mmol) y agitada 4h a TA. La preparación se mezcló con etanol y se agitó durante una noche a TA. A continuación se concentró la preparación en vacío hasta sequedad. El residuo fue mezclado con NaOH 5N y extraído con diclorometano (tres veces 20 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en

vacío. El sólido aún presente en la fase acuosa fue aspirado y secado en vacío (diastereómero apolar). La lejía madre fue purificada mediante cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1 $\rightarrow$ MeOH $\rightarrow$ MeOH + 1% TEA). Rendimiento: 185 mg (42%), diastereómero apolar; 250 mg (57%) diastereómero polar. El

5 diastereómero apolar recién obtenido (76 mg, 0,188 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se disolvió ácido cítrico (36 mg, 0,188 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada y mezclada con éter. El material así precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 43 mg (Ejemplo 20, 38%). Punto de fusión: 245-247°C.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,77 (5H, m); 2,35 (6H, s); 2,65-2,80 (6H, m); 2,97 (2H, m); 3,18 (2H, m); 6,96 (2H, m); 7,30-7,58 (6H, m); 7,89 (1H, s); 10,91 (1H, s), citrato

Ejemplo 21: N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido en el Ejemplo 20 (63 mg, 0,155 mmol) fue

15 disuelto en etanol caliente (5 ml) / dioxano (5 ml). Se disolvió ácido cítrico (30 mg, 0,155 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada y mezclada con éter, apareciendo un precipitado. El precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 52 mg (Ejemplo 21, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), 1,47 (2H, m); 1,81 (5H, m); 2,23 (2H, m); 2,43 (6H, s);

20 2,58-2,71 (4H, m); 2,92 (1H, t); 3,11 (2H, m); 3,43 (2H, m); 6,90 (2H, m); 7,14 (1H, m); 7,39 (1H, d); 7,57 (3H, m); 7,74 (2H, m); 8,02 (1H, s); 10,40 (1H, s)

Ejemplo 22: ($\pm$)-2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

La cetona Ket-3 (606 mg, 2,62 mmol) y el Ind-6 (410 mg, 2,62 mmol) fueron

25 disueltos en diclorometano abs. (40 ml), mezclados con ácido trifluorometano-sulfónico (0,256 ml, 432 mg, 2,88 mmol) y agitados 3d a TA. En la mezcla reactiva se formó un precipitado claro. La preparación fue mezclada con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (10 ml) y se agitó durante 1h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (40 ml). Las fases

30 orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. El residuo era una aceite marrón (950 mg), que fue separado

mediante cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol (4:1, 500 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 22 como un sólido incoloro con un rendimiento del 34% (318 mg) y un punto de fusión de 120-123°C

5 **Ejemplo 23:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

La cetona Ket-10 (568 mg, 2,62 mmol) y el indol Ind-6 (410 mg, 2,62 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml), mezclados con ácido trifluorometanosulfónico (0,256 ml, 432 mg, 2,88 mmol) y agitados durante 3d
10 a TA. En la mezcla reactiva se formó un precipitado claro. La preparación fue mezclada con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y se agitó 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. El residuo era una aceite marrón (983 mg), que fue
15 separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (120 g); triclorometano/metanol (40:1, 1.600 ml), triclorometano/metanol (20:1, 400 ml), triclorometano/metanol (10:1, 700 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 23 como un sólido incoloro con un rendimiento del 84% (824 mg) y un punto de fusión de 180-185°C.

20 **Ejemplo 24:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol

Se disolvió la cetona Ket-4 (395 mg, 2 mmol) junto con el Ind-7 (398 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 338 mg, 2,25 mmol), tomando la preparación un color
25 oscuro. Se agitó durante 3d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 1N (10 ml) y se agitó 10min. El color cambió así de rojo oscuro a marrón claro. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. Se obtuvieron
30 741 mg de un sólido marrón claro, que se separó mediante cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol (15:1; 1,5 l); (10:1; 500 ml); (1:1;

500 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 24 (140 mg, 18%, PF: 118-120°C).

Ejemplo 25: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvió la cetona Ket-10 (599 mg, 2,76 mmol) junto con el Ind-7 (550 mg, 2,76 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,276 ml, 3,1 mmol), tomando el precipitado un color oscuro. Se agitó 3d a TA. El curso la reacción fue controlado mediante DC. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 1N (10 ml) y se agitó 10min. El color cambió así de rojo oscuro a marrón claro. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. Se obtuvieron 1,1 g de un sólido marrón claro, que fue purificado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol (15:1; 900 ml)]. Se obtuvieron 740 mg (67%) de N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, que aún contenía aproximadamente un 10% de la Ket-10. Se disolvió (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (150 mg, 0,375 mmol) en etanol (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (80 mg, 0,413 mmol) disuelto en etanol (2 ml). La solución verde claro se agitó 20h a TA, después se concentró a aproximadamente 0,5 ml y se mezcló a continuación con dietil éter (5 ml) hasta cristalización. Se obtuvo el Ejemplo 25 después de aspiración con un rendimiento del 56% (124 mg). Punto de fusión no determinable. La cetona Ket-10 presente ya en la etapa previa no pudo separarse en la preparación del citrato.

Ejemplo 26: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvió 5-fluor-3-metilindol (Ind-8) (596 mg, 4 mmol) junto con la Ket-3 (932 mg, 4 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,4 ml, 4,6 mmol). La preparación fue agitada 22h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 20min. Después de la separación de fases, se extrajo la fase

acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO_4 y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,50 g) fue absorbido bajo calentamiento en etanol (10 ml). La solución clara fue enfriada y se mantuvo durante 14h a 5°C. La masa cristalina obtenida fue mezclada con más EtOH (10 ml) y separada en frita de vidrio. Se obtuvo el ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol con un rendimiento de 558 mg (38%, punto de fusión: 62-65°C) en forma cristalina. Mediante separación por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) se obtuvo más producto (109 mg), de manera que el rendimiento total ascendió a 667 mg (46%). Se disolvió ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol (150 mg, 0,41 mmol) en metanol (10 ml) bajo calentamiento ligero y se mezcló con ácido cítrico (80 mg, 0,42 mmol) disuelto en metanol (2 ml). A continuación se concentró el disolvente en un evaporador rotativo. El residuo obtenido fue triturado con H_2O (aprox. 5 ml). Se obtuvo un aceite pegajoso, que solidificó al secar en vacío formando un sólido vidrioso. Se obtuvo así el Ejemplo 26 con un rendimiento de 161 mg (70%).

Ejemplo 27: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvió 5-fluor-3-metilindol (Ind-8) (596 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-4 (788 mg, 4 mmol) en diclorometano (30 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (400 μl , 4,6 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (30 ml) y se agitó 20min a TA. Después de la separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados a continuación. El producto bruto obtenido (1,4 g) fue purificado por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)]. Se obtuvo el ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol con un rendimiento de 160 mg (13%) en forma de un sólido blanco. El ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol (160 mg, 0,49 mmol) fue disuelto con calor de ebullición en isopropanol (10 ml) y mezclado con ácido cítrico (94 mg, 0,49 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml). La solución fue

enfriada a 5°C y se mantuvo durante 16h en un refrigerador. Como no había precipitación sólida, se eliminó el isopropanol en un evaporador rotativo por destilación. Se obtuvo el Ejemplo 27 con un rendimiento de 254 mg (100%, Punto de fusión: 31-35°C).

5 **Ejemplo 28:** (±)-2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvió 5-fluor-3-metilindol (Ind-8) (498 mg, 2 mmol) junto con la cetona Ket-10 (434 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 2,3 mmol). La preparación fue agitada 22h a
 10 TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 20min. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (710 mg) fue absorbido en etanol hirviendo (18 ml). La
 15 solución clara fue enfriada y se mantuvo durante 14h a 5°C. El precipitado generado fue separado con frita de vidrio. Se obtuvo el (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol con un rendimiento de 399 mg (57%, punto de fusión: 171-175°C) en forma cristalina. El (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol (150 mg, 0,43
 20 mmol) fue disuelto, con calor de ebullición, en isopropanol (10 ml) y mezclado con ácido cítrico (100 mg, 0,52 mmol) disuelto en isopropanol caliente (5 ml). Se redujo el volumen del disolvente a aproximadamente 6 ml, a continuación se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se dejó reposar 12h. El precipitado fue separado mediante frita de vidrio y a continuación secado. El
 25 Ejemplo 28 se obtuvo así con un rendimiento de 151 mg (79%, Punto de fusión: 88-93°C).

Ejemplo 29: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol, citrato (2:1)

Se disolvió 5-metoxiescatol (Ind-9) (644 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-10
 30 (868 mg, 4 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,4 ml, 4,5 mmol). La preparación fue agitada 2,5d a

TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (20 ml) y se agitó 60min a TA. Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,2 g) pudo purificarse por cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/EtOAc 1:1 (100 ml)]. Se obtuvo el (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol con un rendimiento de 400 mg (27%) en forma de sólido (Punto de fusión: 175-185°C). El (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol (150 mg, 0,41 mmol) fue disuelto, con calor de ebullición, en isopropanol (15 ml) y mezclado con ácido cítrico (80 mg, 0,42 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml). Después de enfriar la solución, se obtuvo un precipitado. Para completar el precipitado, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se matuvo 17h a esta temperatura. El precipitado fue separado mediante frita de vidrio y a continuación se secó. Se obtuvo el Ejemplo 29 con un rendimiento de 124 mg (65%) como un sólido rosa y con un punto de fusión de 204-209°C.

Ejemplo 30: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato (2:1)

Se disolvió 3-metilindol (Ind-10, 524 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-3 (932 mg, 4 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometano-sulfónico (0,4 ml, 4,6 mmol). La preparación fue agitada 22h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,28 g) fue triturado con metanol (7 ml), la mezcla obtenida se mantuvo 14h a 5°C. El sólido generado, que se volvió vidrioso al secarse, fue separado mediante frita de vidrio. Se obtuvo el (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol con un rendimiento de 510 mg (37%) de pureza suficiente. El (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol (100 mg, 0,29 mmol) fue disuelto en metanol (10 ml) con poco calentamiento y mezclado con ácido cítrico (58 mg, 0,3 mmol) disuelto en

metanol (1 ml). A continuación se concentró el disolvente en un evaporador rotativo. El residuo obtenido fue triturado con H₂O (aprox. 5 ml). Se obtuvo un sólido blanco, que fue aislado mediante frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 30 con un rendimiento de 78 mg (61%).

5 **Ejemplo 31:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1)

Se disolvió 3-metilindol (Ind-10, 524 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-4 (788 mg, 4 mmol) en diclorometano (30 ml) y se mezcló con ácido trifluorometano-sulfónico (0,4 ml, 4,6 mmol). La preparación fue agitada 22h a TA. Para el
 10 procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 20min. Después de separación, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,21 g) fue purificado por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo). Se
 15 obtuvo el (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol como una fracción contaminada con aproximadamente un 10% de Ket-4, con un rendimiento de 315 mg (23%) en forma de sustancia semisólida. El (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol (120 mg, 0,39 mmol) fue disuelto en metanol (10 ml) con ligero calentamiento y mezclado con ácido
 20 cítrico (80 mg, 0,42 mmol) disuelto en metanol (1 ml). Como no se generó precipitado en la solución después de enfriar (5°C), se concentró el disolvente en un evaporador rotativo. El residuo obtenido fue absorbido en 4 ml de isopropanol caliente. Después de enfriar, apareció un precipitado pegajoso, que se solidificó como un sólido vidrioso con secado en vacío. El Ejemplo 31, que se
 25 volvió pegajoso al reposar en el aire, se obtuvo así con un rendimiento de 105 mg (53%) como citrato.

Ejemplo 32: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, citrato (1:1)

4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol

30 Se preparó la cetona Ket-10 (30,00 mg, 13,81 mmol) en tetrahidrofurano (abs.,

50 ml) a -78°C. Bajo argón, se adicionó gota a gota bromuro de prop-1-inil-magnesio (31,8 ml, 15,88 mmol; 0,5M en tetrahidrofurano). A continuación se agitó la mezcla reactiva a -78°C 15min. Después, se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1h a esta temperatura. A continuación se adicionó una
 5 disolución de cloruro de amonio (50 ml, 1,0M). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con tetrahidrofurano (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo un aceite marrón claro, que fue mezclado con dietil éter (20 ml). Precipitó un sólido blanco (990 mg, 4-
 10 dimetilamino-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol, diastereómero apolar). La solución de lavado fue concentrada en vacío hasta 5 ml. Precipitó nuevamente un sólido blanco (1.350 mg; mezcla de estereómeros). La solución de lavado se concentró por evaporación a 3 ml. Nuevamente precipitó una fracción de producto (410 mg; ambos diastereómeros). Rendimiento: 2.750 mg (10,68
 15 mmol; 77%, mezcla de estereómeros)

4-dimetilamino-1-(3-metil-1N-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol

Se combinó 2-amino-3-yodopiridina (3.108 mg, 14,13 mmol), 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol (4.000 mg, 15,54 mmol), cloruro de litio (630 mg, 14,83 mmol) y carbonato sódico (4,49 g, 42,38 mmol) en dimetilformamida
 20 (abs., 60 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación se adicionó el catalizador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂], 1.154 mg, 1,41 mmol). La solución roja se calentó durante 5h a 79°C (temperatura de baño de aceite). Para completar la reacción, se adicionaron 0,3 equivalentes de 2-amino-3-yodopiridina (932 mg, 4,24 mmol) y 0,05 equivalentes de catalizador (577 mg, 0,71 mmol). Después se
 25 agitó otras 2h a 99°C (temperatura de baño de aceite). A la mezcla reactiva negra enfriada a temperatura de ambiente se adicionó, uno tras otro, agua (50 ml; 10min, agitando) y diclorometano (50 ml). Las fases fueron separadas (la mezcla fue filtrada con arena de sílice) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con
 30 una disolución saturada de NaCl (3x20 ml) y secadas con sulfato sódico. Después de filtración, se eliminaron por completo los componentes volátiles. El residuo fue aplicado sobre gel de sílice y separado mediante cromatografía (gel

de sílice [200 g]; cloroformo/etanol [9:1, 1.000 ml]). Se obtuvieron 1.200 mg (3,43 mmol; 22%) del diastereoisómero apolar como un sólido incoloro.

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, citrato (1:1)

- 5 Se disolvió 4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol (900 mg, 2,58 mmol) en ácido metanosulfónico (20 ml), se adicionó P₄O₁₀ (aprox. 1 g) y la solución ligeramente colorada (marrón claro) fue agitada 3h a 77°C (temperatura de baño de aceite). La mezcla reactiva se basificó con una disolución 5M de hidróxido sódico. A continuación se adicionó
- 10 diclorometano (30 ml) y se agitó 10min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x35 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvieron 805 mg (2,43 mmol; 94%) de un sólido marrón oscuro ((±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-
- 15 3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina). La (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (43 mg, 0,13 mmol) fue disuelta en etanol (10 ml). La solución oscura fue con mezclada con ácido cítrico (27 mg, 0,14 mmol). Se agitó durante 1h con calor de ebullición. La mezcla reactiva fue enfriada a temperatura ambiente y se concentró en vacío a aprox. 3 ml. El
- 20 matraz se mantuvo a temperatura ambiente y a 0°C. La solución fue cubierta con aproximadamente 5 ml de dietil éter y se dejó reposar 3d a TA. Precipitó un sólido color beige. La solución sobrenadante fue retirada y desechada. El sólido en forma de polvo se secó en vacío. Se obtuvieron 30 mg (0,057 mmol; 44%) del compuesto deseado del Ejemplo 32 (Punto de fusión: 107°C).
- 25 ¹H-MR (400 MHz, TA, CD₃OD) δ ppm: 2,08 (s, br, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,46 (s, br, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,79 (dd, 4H), 2,60-2,85 (por debajo, ancho, adicionales 2 H) 2,97 (d, ancho, 1H), 3,68 (d, ancho, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,08 (s, ancho, 1H)

Ejemplo 33: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol, clorhidrato

30

La cetona Ket-3 (693 mg, 3 mmol) y el Ind-11 (472 mg, 3,0 mmol) fueron

disueltos en diclorometano abs. (40 ml), mezclados con ácido trifluorometanosulfónico (0,293 ml, 495 mg, 3,3 mmol) y agitados 67h a temperatura ambiente. Debido a que la transformación no se completó, se adicionó una vez más ácido trifluorometanosulfónico (0,586 ml, 990 mg, 6,6 mmol) y se agitó 5h a TA. La preparación fue mezclada con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y agitada 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, se lavaron con agua (20 ml), se secaron con sulfato sódico y concentraron. El residuo era un aceite marrón (1,17 g), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (400 ml)]. Se obtuvo el (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol como un sólido incoloro (100 mg). Una fracción mezclada obtenida de cetona Ket-3 y producto fue separada una vez más mediante cromatografía [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (300 ml)]. Además del producto (102 mg) se obtuvo otra fracción mezclada (490 mg), que fue separada nuevamente mediante cromatografía [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:1 (800 ml), metanol (500 ml)]. Se obtuvo sólo una cantidad pequeña (26 mg) de producto puro. La fracción mezclada (286 mg) fue disuelta en acetato de etilo (30 ml), con mezclada con agua (30 ml) y ácido clorhídrico 1N (5 ml) y se agitó 1h a temperatura ambiente. Se separó un sólido incoloro que se formó entre las fases mediante filtración, se lavó con agua (2x10 ml) y con acetato de etilo (2x10 ml). Se obtuvo el clorhidrato del Ejemplo 33 (221 mg) con un punto de fusión de 222-224°C Rendimiento total: 39%).

Ejemplo 34: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol

Se disolvieron la cetona Ket-4 (592 mg, 3 mmol) y el Ind-11 (472 mg, 3,0 mmol) en diclorometano abs. (40 ml), se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,293 ml, 495 mg, 3,3 mmol) y se agitó 67h a temperatura ambiente. Debido a que la transformación no era completa, se adicionó una vez más ácido trifluorometanosulfónico (0,586 ml, 990 mg, 6,6 mmol), agitando 5h a TA. La preparación fue mezclada con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y agitada 30min. Las fases fueron separadas. La fase

acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo era una aceite marrón (1,06 g), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo (800 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml), metanol (300 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 34 como un sólido color beige (226 mg). Una fracción mezclada (236 mg) fue mezclada con n-hexano (5 ml) y agitada 10min. El Ejemplo 34 permaneció sin disolver y fue separado mediante filtración y lavado con n-hexano (2x3 ml). Rendimiento: 348 mg (34%). Punto de fusión: 126-130°C.

10 **Ejemplo 35:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol

Variante 1: La cetona Ket-10 (652 mg, 3,0 mmol) y el indol Ind-11 (472 mg, 3 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml), mezclados con ácido trifluorometanosulfónico (0,293 ml, 495 mg, 3,3 mmol) y agitados 4d a TA. No se detectó transformación. La preparación fue mezclada con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y se agitó 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo era una aceite marrón (1,1 g), que fue disuelto en 1,2-dicloroetano abs. (40 ml). Una parte de la solución (20 ml, 1,5 mmol eductos) fue mezclada con ácido trifluorometanosulfónico (0,44 ml, 743 mg, 4,95 mmol) y agitada 23h a temperatura ambiente. La preparación fue mezclada con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (10 ml) y se agitó 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo era una aceite marrón (593 mg), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); triclorometano/metanol 40:1 (600 ml), triclorometano/metanol 20:1 (400 ml)]. El Ejemplo 35 fue obtenido como un sólido color beige con un rendimiento del 60% (302 mg) y un punto de fusión de 180-187°C.

30 Variante 2: una solución de Ket-10 e Ind-11 en 1,2-dicloroetano (1,5 mmol, 20 ml) fue mezclada con ácido trifluorometanosulfónico (0,147 ml, 248 mg, 1,65 mmol) y calentada 8h a 70°C. Se adicionó más ácido

trifluorometanosulfónico (0,293 ml, 495 mg, 3,3 mmol) y se agitó 24h a TA. La preparación fue mezclada con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (10 ml) y agitada 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con
 5 agua (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo era un aceite marrón (572 mg), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); triclorometano/metanol 40:1 (650 ml), triclorometano/metanol 20:1 (400 ml)]. El Ejemplo 35 fue obtenido como un sólido color beige con un rendimiento del 43% (217 mg).

10 **Ejemplo 36:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato

Se disolvió 3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12, 640 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-3 (694 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,396 ml, 4,51 mmol). La preparación fue
 15 agitada durante 90h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 5N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,34 g
 20 aceite marrón) fue disuelto en dietil éter (30 ml). A temperatura ambiente se adicionó HCl 2,5N (20 ml). La preparación fue agitada 5h a temperatura ambiente. El precipitado fue retirado por filtración, lavado con algo agua y dietil éter y secado. Se obtuvo el Ejemplo 36 (761 mg, 55%, Punto de fusión: 152-160°C) como un sólido color beige.

25 **Ejemplo 37:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol, clorhidrato

Se disolvió 3-bencil-1H-indol (Ind-108) (622 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-3 (694 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,396 ml, 4,51 mmol). La preparación fue agitada 81h
 30 a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 5N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de

separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,30 g aceite marrón) fue disuelto en tolueno (5 ml). A temperatura ambiente se adicionó HCl 1N (10 ml). Después se adicionó más dietil éter (25 ml). La preparación se agitó durante 3h a TA. El precipitado fue retirado por filtración, lavado con algo agua y dietil éter y secado. Se obtuvo el Ejemplo 37 (824 mg, 60%, Punto de fusión: 235-250°C) como un sólido color beige.

Ejemplo 38: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato

Se disolvió el Ind-12 (640 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-4 (592 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,396 ml, 4,51 mmol). La preparación fue agitada 90h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 5N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,33 g, aceite marrón) fue disuelto en dietil éter (30 ml). A temperatura ambiente se adicionó HCl 2,5N (20 ml). La preparación fue agitada 3h a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con algo agua y dietil éter y se secó. Se obtuvo el Ejemplo 38 (836 mg, 65%, Punto de fusión: 241-244°C) como un sólido color beige.

Ejemplo 39: 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol (39)

Se disolvió 3-bencil-1H-indol (Ind-108, 622 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-4 (592 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,396 ml, 4,51 mmol). La preparación se agitó durante 81h a temperatura ambiente. Para acabar la transformación se mezcló la solución reactiva con NaOH 5N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,17 g,

aceite marrón) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1.800 ml)]. Se obtuvo el ejemplo 39 (464 mg, 40%, Punto de fusión: 107-115°C) como un sólido color naranja.

Ejemplo 40: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato (40)

5

Se mezcló 3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12) (640 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-10 (652 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y con ácido trifluorometanosulfónico (0,396 ml, 4,51 mmol). La preparación se agitó durante 90h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 5N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,34 g) fue disuelto en tolueno caliente (5 ml). A temperatura ambiente se adicionó HCl 2,5N (20 ml) y dietil éter (25 ml). La preparación se agitó durante 3h a TA. El sólido se retiró por filtración, se lavó con algo agua y dietil éter y se secó. Se obtuvieron 968 mg, 72% del ejemplo 40. Punto de fusión: 235-238°C.

10

15

Ejemplo 41: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(fenilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol, clorhidrato (41)

Se disolvió 3-bencil-1H-indol (Ind-108, 622 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-10 (652 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,396 ml, 4,51 mmol). La preparación fue agitada 81h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 5N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 10min. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,24 g) fue disuelto en tolueno (5 ml). A temperatura ambiente se adicionó HCl 1N (10 ml) y dietil éter (25 ml). La preparación se agitó durante 3h a TA. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con algo agua y dietil éter y se secó. Se obtuvo el Ejemplo 41 (840 mg, 63%). Punto de fusión: 163-166°C.

25

30

Ejemplo 42: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol

Se disolvió 3-propil-1H-indol (Ind-13, 797 mg, 5,0 mmol) junto con la cetona Ket-3 (1.157 mg, 5,0 mmol) en diclorometano abs. (60 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,485 ml, 5,52 mmol). La preparación fue agitada 88h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se extrajo la solución reactiva con agua (3x40 ml). A continuación se lavó la fase orgánica con NaOH 1N (40 ml), se secó con Na₂SO₄ y luego se concentró. El producto bruto obtenido (1,68 g, aceite marrón) fue purificado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (140 g); acetato de etilo/metanol 20:1 (1.260 ml)]. Se obtuvieron 1.031 mg (55%) del Ejemplo 42 (Punto de fusión: 104-107°C).

Ejemplo 43: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol

Se disolvió 3-propil-1H-indol (Ind-13) (797 mg, 5,0 mmol) junto con la cetona Ket-4 (987 mg, 5,0 mmol) en diclorometano abs. (60 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,485 ml, 5,52 mmol). La preparación fue agitada 88h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se extrajo la solución reactiva con agua (3x40 ml). La fase orgánica fue lavada con NaOH 1N (40 ml), secada con Na₂SO₄ y luego concentrada. El producto bruto obtenido (1,44 g, aceite marrón) fue purificado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (140 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (550 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (1.200 ml)]. Se obtuvieron 808 mg (48%) del Ejemplo 43 (Punto de fusión: 114-120°C).

Ejemplo 44: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol (44)

Se disolvió 3-propil-1H-indol (Ind-13) (1.035 mg, 6,50 mmol) junto con la cetona Ket-10 (1.413 mg, 6,50 mmol) en diclorometano abs. (80 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,630 ml, 7,17 mmol). La preparación fue agitada 88h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se extrajo la solución reactiva con agua (3x40 ml). A continuación se lavó la fase orgánica con NaOH 1N (40 ml), se secó con Na₂SO₄ y luego se concentró. El producto bruto obtenido (1,90 g, sólido marrón) fue purificado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (140 g); triclorometano/metanol 10:1 (550 ml),

triclorometano/metanol 5:1 (600 ml)]. Se obtuvieron 1.130 mg (48%) del Ejemplo 44 (Punto de fusión: 168-178°C).

Ejemplo 45: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

- 5 Se disolvió 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (Ind-14, 667 mg, 3 mmol) junto con la cetona (Ket-3, 652 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,553 ml, 6,3 mmol). La preparación fue agitada 67h a TA, precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (10 ml) y THF (10 ml). La mezcla fue
- 10 agitada otros 60min. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,22 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol (10:1, 1.100 ml), acetato de etilo/metanol (2:1, 500
- 15 ml), acetato de etilo/metanol (1:2, 750 ml)]. Además de un compuesto bisindol (152 mg, punto de fusión: 314-317°C) se obtuvo el producto deseado (45) como un sólido blanco (379 mg, 29%, punto de fusión: 154-157°C).

Ejemplo 46: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

- 20 Se disolvió 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (Ind-14, 667 mg, 3 mmol) junto con la cetona (Ket-4, 592 mg, 3 mmol) en diclorometano (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,553 ml, 6,3 mmol). La preparación fue agitada 67h a TA, precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (10 ml) y THF (10 ml). La mezcla fue
- 25 agitada otros 60min. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,24 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol (10:1, 1.200 ml), acetato de etilo/metanol (5:1, 600
- 30 ml), acetato de etilo/metanol (2:1, 700 ml), acetato de etilo/metanol (1:2, 750 ml), metanol (800 ml)]. Además de un compuesto bisindol (121 mg, punto de

fusión: 274-282°C), se obtuvo el producto 46 como un sólido blanco (437 mg, 36%, punto de fusión: 145-149°C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 0,93 (t, J = 6,89, Hz, 3H), 1,16-1,60 (m, 6H), 1,63-1,87 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,06-2,51 (m, 9H), 2,95 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 5 5,82 (m, 1H), 7,02-7,20 (m, 4H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,00 Hz, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δppm: 14,2, 23,7, 25,6, 26,0, 26,9, 28,5, 30,5, 32,2, 36,4, 38,0, 55,9, 110,4, 110,6, 118,3, 119,4, 121,8, 124,0, 126,5, 128,7, 129,2, 135,1, 136,3, 149,5, 151,2

10 **Ejemplo 47:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se disolvió 3-(2-piridin-4-iletíl)-1H-indol (Ind-14, 667 mg, 3 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 652 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,553 ml, 6,3 mmol). La preparación fue agitada 64h a TA, precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (10 ml) y THF (10 ml). La mezcla fue agitada otros 60min. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,34 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol (20:1, 500 ml), acetato de etilo/metanol (5:1, 870 ml), acetato de etilo/metanol (2:1, 320 ml), acetato de etilo/metanol (1:2, 550 ml)]. El producto deseado 47 fue obtenido como un sólido incoloro (339 mg, 27%, punto de fusión: 193-198°C).

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,61-1,83 (m, 1H), 1,97-2,23 (m, 8H), 2,27-2,44 (m, 1H), 2,50-2,82 (m, 4H), 2,82-3,06 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 4H), 7,41-7,54 (m, 3H), 8,41 (dd, J = 4,43, 1,51Hz, 2H), 10,63 (s, 1H)

30 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO- d₆) δppm: 25,5, 26,6, 27,1, 32,6, 35,9, 60,1, 109,3, 110,7, 117,9, 118,3, 120,8, 123,8, 125,6, 126,3, 127,0, 127,4, 128,1, 129,7, 135,1, 135,8, 142,6, 149,3, 150,5

Ejemplo 48: (±)-3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-

il)propan-1-ol, citrato (1:1)

Se disolvió el indol Ind-16 (350 mg, 2 mmol) junto con la cetona Ket-3 (463 mg, 2 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (270 μ l, 3 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA.

5 Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (30 ml) y se agitó 20min a TA. Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (780 mg) pudo purificarse por cromatografía en columna [gel de sílice

10 60 (100 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo ($\pm$)-3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol con un rendimiento de 356 mg (46%) como un sólido blanco. El ($\pm$)-3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (50 mg, 0,13 mmol) fue disuelto, con calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y mezclado con ácido

15 cítrico (25 mg, 0,13 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). La solución se enfrió en refrigerador a 5°C y se dejó reposar 16h. El precipitado blanco obtenido se separó mediante frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 48 con un rendimiento de 50 mg (67%, Punto de fusión: 95-98°C).

Ejemplo 49: ($\pm$)-3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato (1:2) (49)

20

Se disolvió el indol Ind-16 (350 mg, 2 mmol) con la cetona Ket-4 (395 mg, 2 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (270 μ l, 3 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (30 ml) y se agitó 20min a TA.

25 Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (710 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo el ($\pm$)-3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-

30 1H-indol-3-il)propan-1-ol con un rendimiento de 344 mg (49%) como un sólido amarillo. El sólido fue disuelto, con calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y mezclado con ácido cítrico (187 mg, 0,97 mmol) disuelto en isopropanol

caliente (2 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y dejada reposar 16h. El isopropanol fue eliminado por destilación en un evaporador rotativo, obteniéndose el Ejemplo 49 con un rendimiento de 531 mg (100%, Punto de fusión: 50-54°C).

5 **Ejemplo 51:** (±)-2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona

Se disolvió la cetona (Ket-10, 461 mg, 2,12 mmol) y el indol (Ind-18, 615 mg, 2,12 mmol) en diclorometano abs. (20 ml) bajo argón. A continuación, se
adicionó rápidamente ácido trifluorometanosulfónico (230 µl, 2,64 mmol) y se
10 agitó 24h a TA. Para el procesamiento, la preparación fue basificada con NaOH 1N y se agitó otros 15min a TA. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1→4:1→1:1). Rendimiento: 560 mg (54%).

15 **Ejemplo 52:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-19, 668 mg, 2,39 mmol) y la cetona (Ket-3, 553 mg, 2,39 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con
ácido trifluorometanosulfónico (0,64 ml, 7,2 mmol). La preparación fue agitada
20 72h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y la solución se concentró en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía
25 flash con EE/EtOH (9:1→1:2). Rendimiento: 395 mg (52,33%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,23 (2H, m); 2,06 (2H, m); 2,41 (6H, bs); 3,22 (2H, t); 3,33 (2H, s); 4,43 (2H, t); 5,58 (1H, s); 6,84 (1H, m); 7,08 (3H, m); 7,29 (6H, m); 7,40 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,86 (1H, s); 10,92 (1H, s)

30 **Ejemplo 53:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-19, 977 mg, 3,5 mmol) y la cetona (Ket-4; 690 mg, 3,5 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,93 ml, 10,5 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y la solución se concentró en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con EE/EtOH (1:4). Rendimiento: 522 mg (33%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO- d₆): 0,88 (3H, t); 1,23 (10H, m); 2,11 (3H, bs); 2,22 (6H, bs); 3,22 (2H, t); 4,43 (2H, 1); 5,62 (1H, s); 6,86 (1H, m); 7,20 (4H, m); 7,41 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,86 (1H, s); 10,83 (1H, s)

Ejemplo 54: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-19, 600 mg, 2,14 mmol) y la cetona (Ket-10, 466 mg, 2,14 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,57 ml, 6,4 mmol). La preparación fue agitada 72h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y la solución se concentró en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con EE/EtOH (9:1→1:2). Rendimiento: 886 mg (87%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,61 (2H, m); 1,91 (2H, m); 2,08 (6H, bs); 3,13 (2H, 1); 4,31 (2H, t); 5,85 (1H, s); 6,82 (1H, m); 7,20 (9H, m); 7,64 (1H, m); 7,85 (1H, s); 10,79 (1H, s)

Ejemplo 55: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-20, 739 mg, 3,00 mmol) y la cetona (Ket-3, 694 mg, 3,0 mmol) fueron disueltos a TA en CH₂Cl₂ abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,35 g, 0,80 ml, 9,0 mmol). A continuación

precipitó un aceite negro. La mezcla fue agitada 2d a TA. Se adicionó NaOH 1N (30 ml) y la mezcla se agitó 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (15 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Mediante cromatografía flash con 50 g gel de sílice y acetonitrilo/metanol /solución acuosa de cloruro de amonio 1N (9:1:1), se obtuvo como primera fracción el Ind-20 y como segunda fracción el producto purificado. La segunda fracción fue concentrada en vacío, basificada con NaOH 2N, extraída dos veces con CH₂Cl₂, secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 764 mg (55,55%), sólido incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,37 (2H, m); 1,49 (4H, m); 1,95 (2H, m); 2,31 (6H, s); 2,41 (8H, m); 2,80 (4H, m); 5,91 (1H, s); 6,83 (1H, m); 7,20 (7H, m); 10,73 (1H, s)

Ejemplo 56: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-20, 1,06 g, 4,30 mmol) y la cetona (Ket-4, 848 mg, 4,30 mmol) fueron disueltos a TA en CH₂Cl₂ abs. (50 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,96 g, 1,15 ml, 12,9 mmol). A continuación precipitó un aceite negro. La mezcla fue agitada 3d a TA. Se adicionó NaOH 1N (50 ml) y la mezcla se agitó otros 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Mediante cromatografía flash con 50 g gel de sílice y acetonitrilo/metanol/solución acuosa de cloruro de amonio 1N (9:1:1), se obtuvo como primera fracción el indol (Ind-20) y como segunda fracción el producto purificado. La segunda fracción fue concentrada en vacío, basificada con NaOH 2N, extraída dos veces con CH₂Cl₂, secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 1,08 g (56,59%), sólido incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,89 (3H, t); 1,25-1,61 (10H, m); 1,79 (2H, m); 1,96 (2H, m); 2,21 (6H, s); 2,39 (8H, m); 2,83 (2H, m); 5,97 (1H, s); 6,81 (1H, m); 7,16 (2H, m); 10,79 (1H, s)

Ejemplo 57: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-20, 640 mg, 2,60 mmol) y la cetona (Ket-10, 565 mg, 2,60 mmol) fueron disueltos a TA en CH₂Cl₂ abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,17 g, 0,69 ml, 7,8 mmol). A continuación precipitó un aceite negro. La mezcla fue agitada 24h a TA. Se adicionó NaOH 1N (30 ml) y la mezcla se agitó otros 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂ (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (15 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Mediante cromatografía flash con 50 g de gel de sílice y acetonitrilo/metanol/solución acuosa de cloruro de amonio 1N (9:1:1) se obtuvo, como primera fracción, el indol (Ind-20) y como segunda fracción el producto purificado. La segunda fracción fue concentrada en vacío, basificada con NaOH 2N, extraída dos veces con CH₂Cl₂, secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 404 mg (35%), sólido incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,37-1,49 (6H, m); 1,74 (2H, m); 2,09 (6H, s); 2,27 (6H, m); 2,73 (4H, m); 6,21 (1H, s); 6,81 (1H, m); 7,08-7,47 (7H, m); 10,72 (1H, s)

Ejemplo 58: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol, citrato (1 :1)

La cetona (Ket-10, 1,73 g, 8,0 mmol) y el indol (Ind-21, 1,82 g, 8,0 mmol) fueron disueltos en diclorometano (100 ml). Luego se adicionó en porciones ácido trifluorometanosulfónico (en total 3,12 ml, 36 mmol, en 3d). Para el procesamiento, se mezcló la preparación con NaOH 2N (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (2x25 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con Na₂SO₄ seco y concentradas en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con metanol. Rendimiento: 0,209 g (7%)

¹H-NMR (CDCl₃)-1,49-1,69 (6H, m); 2,02-2,18 (10H, m); 2,44 (4H, m); 2,70 (2 H; m); 2,93 (2H, t); 3,43 (2H, t); 6,14 (1H, m); 7,07 (2H, m); 7,26 (5H, m); 7,47 (2H, m); 8,40 (1H, s)

Ejemplo 59: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-22, 750 mg, 3,25 mmol) y la cetona (Ket-3, 752 mg, 3,25 mmol)

fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,87 ml, 9,8 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min, se separaron las
 5 fases. La fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con EE/EtOH(1:4). Rendimiento: 387 mg (27%), sólido incoloro; Punto de fusión: 175-183°C.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,37 (1H, m); 1,97 (3H, m); 2,31 (6H, bs); 2,72 (4H, m); 3,24 (2H, t); 4,56 (2H, t); 6,86 (1H, m); 7,22 (7H, m); 7,62 (1H, s); 8,00 (1H, s); 10,91 (1H, s)

Ejemplo 60: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

15 El indol (Ind-22, 825 mg, 3,58 mmol) y la cetona (Ket-4, 707 mg, 3,58 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (25 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,96 ml, 10,8 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min, se separaron las
 20 fases. La fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con EE/EtOH (1:4). Rendimiento: 514 mg (35%), sólido poroso.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,89 (3H, t); 1,33 (6H, m); 1,77 (2H, m); 1,99 (1H, m); 2,28 (6H, bs); 2,38 (2H, m); 3,25 (2H, t); 4,54 (2H, t); 5,83 (1H, s); 6,87 (1H, m); 7,22 (2H, m); 7,64 (1H, s); 7,98 (1H, s); 10,92 (1H, s)

Ejemplo 61: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

30 El indol (Ind-22, 600 mg, 2,6 mmol) y la cetona (Ket-10, 565 mg, 2,6 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,7 ml, 7,8 mmol). La preparación fue agitada

20h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min, se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con EE/EtOH (1:4). Rendimiento: 803 mg (72%), sólido incoloro, Punto de fusión: 90-97°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,68 (1H m); 2,10 (6H, s); 2,39 (1H, m); 2,62 (2H, m); 3,20 (2H, t); 4,47 (2H, 1); 6,06 (1H, s); 6,81 (1H, m); 7,16 (5H, m); 7,46 (2H, m); 7,66 (1H, s); 7,95 (1H, s); 10,82 (1H, s)

Ejemplo 62: 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3.4-b]indol]-4-amina, diastereómero apolar

Se disolvió triptamina (Ind-1, 2,43 g, 15,2 mmol) y la cetona (Ket-4, 3,0 g, 15,2 mmol) en metanol abs. (90 ml) y se agitó durante 25h a temperatura ambiente bajo argón. Entonces la mezcla reactiva fue concentrada. El residuo fue disuelto en 1,2-dicloroetano abs. (150 ml), mezclado rápidamente con ácido trifluoroacético (10,4 ml, 15,5 g, 136 mmol) y agitado 3d a TA. La solución marrón fue mezclada bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 1N (130 ml) y se agitó 20min a TA. Las fases de la solución se separaron. La fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (2x70 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas con agua (50 ml), secadas y concentradas. El residuo aceitoso marrón se mezcló con metanol (60 ml), cristalizando. La suspensión se agitó otros 10min. Los cristales incoloros fueron aspirados y lavados con metanol (60 ml, 1,28 g). Se obtuvo así la espiroamina pura apolar. El filtrado fue concentrado y el sólido marrón obtenido fue mezclado nuevamente con metanol (50 ml) y agitado 1h en baño de hielo. Después de aspirar y lavar con metanol frío (20 ml), se obtuvieron 673 mg de la espiroamina apolar. El filtrado fue concentrado y el residuo (2,4 g) separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (130 g); metanol (500 ml), metanol/ trietilamina (100:1, 1,5 l)]. Se obtuvo la espiroamina apolar junto con impurezas (1,02 g). Esta fracción se mezcló con metanol frío (10 ml) y se aspiró. El sólido obtenido (332 mg) era el producto apolar puro. Se obtuvo la espiroamina apolar con un rendimiento total del 44%

(2,28 g), con un punto de fusión de 180-182°C. La espiroamina polar se obtuvo en otra fracción con un rendimiento del 12% (622 mg) y un punto de fusión de 93-96°C.

5 (±)-N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida

Se disolvió cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (0,246 ml, 238 mg, 1,77 mmol), bajo argón, en diclorometano abs. (5 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la espiroamina apolar recién producida (200 mg, 0,59 mmol) disuelta en diclorometano (15 ml) en 30min. Después de un tiempo de reacción de 24h, se
10 mezcló la solución reactiva amarilla con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (5 ml) y se agitó 1h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. Se obtuvo así un aceite color beige (322 mg), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (40 g);
15 acetato de etilo (250 ml), acetato de etilo/metanol (4:1, 400 ml), metanol (300 ml)]. La olefina deseada fue aislada con un rendimiento del 58% (150 mg), punto de fusión 139-142°C.

N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida

20 La olefina recién producida (82 mg, 0,187 mmol) fue disuelta en metanol (20 ml) y mezclada con paladio/carbono 5% (16 mg). La mezcla reactiva fue hidratada a temperatura ambiente durante 4,5h a 3 bar. La transformación fue completa. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido (84 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60
25 (20 g); acetato de etilo/metanol (4:1, 150 ml), metanol (300 ml)]. La amida polar fue obtenida con un rendimiento del 83% (68 mg).

N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida, citrato (1:1) (62; diastereómero polar)

La amida polar recién obtenida (47 mg, 0,107 mmol) fue disuelta en etanol (1
30 ml) y mezclada con ácido cítrico (23 mg) disuelto en etanol (1 ml). Debido a

que no había cristalización después de 6h, se mezcló la mezcla lentamente con dietil éter (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente 16h. El disolvente fue decantado. El sólido incoloro remanente fue trasladado en húmedo a la probeta de toma y secado. Se obtuvo el citrato 62 con un rendimiento del 69% (46 mg).

5 **Ejemplo 63:** (±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida

La cetona (Ket-10, 234 mg, 1,08 mmol) y el indol (Ind-2, 219 mg, 1,08 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (10 ml) bajo argón, mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (188 µl, 2,16 mmol) y agitados
10 16h a TA. A continuación se basificó con NaOH 1N y se agitó otros 15min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (tres veces 20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con CH/EE (1:1→1:4), EE/EtOH (4:1→1:1), EtOH, (metanol + 1% TEA). Las fracciones
15 fueron mezcladas con NaOH 1N y extraídas con diclorometano (dos veces 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y concentró en vacío. Rendimiento: 86 mg (63,19%).

Ejemplo 64: (±)-N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida

20 La sustancia descrita en el Ejemplo 62, (±)-N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida se denomina en lo que sigue Ejemplo 64.

Ejemplo 65: (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-fluor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

25 Una solución del Ind-26 (1,60 g, 7,63 mmol) y la Ket-10 (1,65 g, 7,63 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) fue mezclada a temperatura ambiente con ácido trifluorometanosulfónico (1,52 g 10,1 mmol) y agitada 16h a temperatura ambiente. La solución reactiva fue mezclada a continuación con sosa cáustica 0,5M (10 ml) y agitada 2h a TA. Las fases fueron separadas y la fase acuosa
30 extraída con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron

secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (200 g, 20x5,6 cm) con cloroformo/metanol (10:1). El residuo fue absorbido en sosa cáustica 1N y extraído con diclorometano (3x40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El residuo (100 mg, 0,24 mmol) fue disuelto junto con DL-metionina (107 ml, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml) mezclado con ácido metanosulfónico (69 mg, 0,72 mmol) y agitado 2h a temperatura ambiente. Después de la adición de más ácido metanosulfónico (69 mg, 0,72 mmol), se agitó la mezcla reactiva durante un fin de semana, mezclándose entonces sosa cáustica 1N (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento (Ejemplo 65): 63 mg (66%), sólido incoloro.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1,57-1,80 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,41 (d, J = 17,1Hz, 2H), 2,62 (t, J = 16,6 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (dd, J = 12,3, 4,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,60 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 10,52 (s, 1H)

Ejemplo 66: (±)-2-(2-(4-bencil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol

Una solución de la Ket-2 (700 mg, 2,44 mmol) y 5-fluorotriptofol (Ind-4) (449 mg, 2,5 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) fue mezclada bajo enfriamiento con hielo con ácido trifluorometanosulfónico (450 mg, 265 µl, 3 mmol) y agitada durante una noche a temperatura ambiente. Se tomó una muestra (0,5 ml) para controlar la transformación; ésta se lavó con sosa cáustica 0,5N y la fase orgánica se secó con sulfato sódico. Bajo enfriamiento con hielo, se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (450 mg, 265 µl, 3 mmol) y se agitó la mezcla durante un fin de semana a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva con sosa cáustica 0,5N (10 ml), se agitó 2h a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml), las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía

flash (200 g, 20x5,7 cm) con metanol. Rendimiento (66): 60 mg (0,1%), sólido amarillo. Punto de fusión: 91-97°C.

¹H-NMR(CDCl₃): 1,48-1,75 (m, 2H); 1,93-2,21 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,38-2,50 (m, 4H); 2,69-2,87 (m, 7H); 3,03 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 3,48 (s, 2H); 3,85 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 5,92 (s, 1H); 6,82-6,95 (m, 1H); 7,16-7,32 (m, 7H); 7,92 (s, 1H)

Ejemplo 67: (±)-2-(5-fluor-2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol (67)

Una solución de la Ket-8 (486 mg, 2 mmol) y 5-fluorotriptofol (Ind-4) (358 mg, 2 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) fue mezclada, a 5-10°C, con ácido trifluorometanosulfónico (399 mg, 232 µl, 2,66 mmol) y agitada durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de sosa cáustica 0,5M (10 ml), las fases fueran separadas y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (596 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20x1,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9→2:1) y cada vez 1% trietilamina. Rendimiento: 140 mg (17%), sólido blanco. Punto de fusión: 188-191°C.

¹H-NMR (DMSO-Cl₆): 1,59 (br s, 4H); 1,76-1,88 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 2H); 2,34-2,48 (m, 3H); 2,52-2,60 (m, 2H); 2,66 (d, 1H, J = 18,5 Hz); 2,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 3,47 (dd, 2H, J = 13,1, 7,3 Hz); 4,58 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 6,22 (s, 1H); 6,77-6,84 (m, 1H); 6,81 (dt, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz); 7,12-7,24 (m, 3H); 7,32 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 10,07 (s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,9; 26,0; 28,6; 28,9; 33,4; 44,8; 58,2; 61,7; 102,7 (d, J = 24 Hz); 107,9 (d, J = 6 Hz); 108,7 (d, J = 26 Hz); 111,4 (d, J = 10 Hz); 125,7; 126,2; 126,8; 127,5; 129,1 (d, J = 10 Hz); 129,3; 131,7; 138,0; 142,2; 156,6 (d, J = 231Hz)

Ejemplo 68: 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 69: 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (1:1), diastereómero polar

2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo,
(diastereómero apolar y polar)

El Ejemplo 22 (280 mg, 0,758 mmol) fue disuelto en metanol (100 ml) y mezclado con paladio/carbono (5%; 110 mg). La mezcla reactiva fue hidratada durante 4,5h a 40°C y 3 bar. La transformación fue completa. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol (20:1, 200 ml), acetato de etilo/metanol (10:1, 200 ml), acetato de etilo/metanol (4:1, 350 ml), metanol (200 ml)]. El diastereómero apolar fue obtenido con un rendimiento del 27% (77 mg) y un punto de fusión de 205-213°C y el polar con un rendimiento del 55% (155 mg) y un punto de fusión de 175-182°C.

2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo,
citrato (1:1), diastereómero apolar (68)

Se disolvió 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero apolar) (72 mg, 0,194 mmol) a 60°C en etanol (9 ml) y se mezcló con una solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (41 mg, 0,213 mmol). De inmediato apareció un precipitado. Después de un tiempo de reacción de 16h a temperatura ambiente, se separó el citrato incoloro mediante filtración y se lavó con etanol (2 ml). Se obtuvo el Ejemplo 68 con un rendimiento del 46% (50 mg) y un punto de fusión de 249-255°C.

2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo,
citrato (1:1), diastereómero polar (69)

Se disolvió 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero polar) (158 mg, 0,425 mmol) a 60°C en etanol (7 ml) y se mezcló con una solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (91 mg, 0,47 mmol). Después de un tiempo de reacción de 16h a temperatura ambiente, se separó el citrato incoloro mediante filtración y se lavó con etanol (3 ml). Se obtuvo el Ejemplo 69 con un rendimiento del 51% (122 mg) y un punto de fusión de 193-195°C.

Ejemplo 70: 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo,

citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 71: 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

5

La cetona Ket-4 (517 mg, 2,62 mmol) y el indol Ind-6 (410 mg, 2,62 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml), mezclados con ácido trifluorometanosulfónico (0,256 ml, 432 mg, 2,88 mmol) y agitados 5d a temperatura ambiente. La preparación clara se mezcló con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y se agitó 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. El residuo era una aceite marrón (942 mg), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo (700 ml), acetato de etilo/metanol (10:1, 200 ml), acetato de etilo/metanol (4:1, 750 ml), metanol (200 ml)]. Se obtuvo el (±)-2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo como un aceite color beige con un rendimiento del 33% (289 mg).

10

15

2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero apolar y polar)

Se disolvió (±)-2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (266 mg, 0,79 mmol) en metanol (85 ml) y se mezcló con paladio/carbono (5%; 110 mg). La mezcla reactiva fue hidratada a 40°C durante 2h a 3 bar. La transformación fue completa. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido (239 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo/metanol (10:1, 200 ml), acetato de etilo/metanol (4:1, 250 ml), metanol (400 ml)]. Se obtuvo el 2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero apolar) con un rendimiento del 11% (30 mg) y un punto de fusión de 176-180°C y el diastereoisómero polar con un rendimiento del 57% (151 mg) y un punto de fusión de 162-166°C.

25

30

2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (2:1), diastereómero no polar

Se disolvió 2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero apolar) (30 mg, 0,089 mmol) a 60°C en etanol (3 ml) y se
 5 mezcló con una solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (19 mg, 0,098 mmol). Después de un tiempo de reacción de 20h, se concentró la solución a 1 ml, se mezcló con dietil éter (20 ml) y se agitó 15min. El citrato incoloro fue separado mediante filtración y lavado con dietil éter (2 ml). Ejemplo 70 se obtuvo con un rendimiento del 45% (21 mg).

10 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió 2-(4-butil-4-dimetilaminaociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereoisómero polar) (144 mg, 0,426 mmol) a 60°C en etanol (6 ml) y se
 15 mezcló con una solución etanólica (3 ml) de ácido cítrico (90 mg, 0,47 mmol). Después de un tiempo de reacción de 18h, se concentró la mezcla turbia a 1 ml, se mezcló con dietil éter (20 ml) y se agitó 15min. El citrato incoloro fue separado mediante filtración y lavado con dietil éter (3 ml). Ejemplo 71 fue obtenido con un rendimiento del 76% (171 mg).

Ejemplo 72: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo,
 20 citrato (2:1), diastereómero polar

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
 (diastereómero polar)

Se disolvió el Ejemplo 23 (200 mg, 0,562 mmol) en metanol (30 ml) y se
 25 mezcló con paladio/carbonon (5%; 75 mg). La mezcla reactiva fue hidratada durante 20h a 3 bar. La transformación fue completa. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido (150 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol (4:1, 250 ml), metanol (300 ml)]. El 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero polar) fue obtenido
 30 con un rendimiento del 50% (100 mg) y con un punto de fusión de 235-240°C.

2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (2:1), diastereómero polar

Se disolvió 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero polar) (95 mg, 0,265 mmol) en etanol (7 ml) y se mezcló con
 5 ácido cítrico (56 mg) disuelto en etanol (2 ml). Debido a que no había cristalización tras 16h, se concentró la mezcla a 2 ml, se mezcló con dietil éter (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente 10min. El disolvente fue decantado. El sólido incoloro remanente fue trasladado en estado húmedo a la probeta de entrega y secado. Se obtuvo el Ejemplo 72 con un rendimiento del 75% (90 mg)
 10 y un punto de fusión de 257-261°C.

Ejemplo 73: 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 74: 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

15 (±)-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-
 dimetilamina

Se disolvió la cetona Ket-3 (393 mg, 1,7 mmol) junto con el indol Ind-7 (340 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,17 ml, 287 mg, 1,9 mmol), tomando el precipitado
 20 un color oscuro. Se agitó 3d a TA. El curso la reacción fue controlado mediante DC. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 1N (10 ml) y se agitó 10min. El color cambió así de rojo oscuro a marrón claro. Después de separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y
 25 concentradas en vacío. Se obtuvieron 1,25 g de un aceite marrón, que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol (10:1; 1.500 ml)]. Se obtuvo la (±)-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]dimetilamina con un rendimiento del 31% (220 mg) y un punto de fusión de 119-120°C como un sólido incoloro.

30 N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-

dimetilamina (diastereómero polar y apolar)

Se mezcló la ($\pm$)-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-
 dimetilamina (220 mg, 0,53 mmol), bajo calentamiento, con metanol (50 ml) y,
 bajo argón, con Pd/C (5%, 100 mg). Se hidrató a 3 bar durante 4h a 40°C. A
 5 continuación, se aspiró el catalizador con celite y el filtrado fue concentrado. El
 residuo sólido incoloro fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60
 (30 g); acetato de etilo/metanol (20:1; 500 ml); (4:1; 300 ml); (2:1; 300 ml)]. Se
 aisló la N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-
 dimetilamina (diastereoisómero apolar) con un rendimiento de 46 mg (21%)
 10 como un sólido incoloro, punto de fusión 180-210°C. El diastereoisómero polar
 fue obtenido con un rendimiento de 152 mg (69%) como un sólido incoloro,
 punto de fusión 166-174°C.

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
 amina, citrato (2:1), diastereómero apolar (73)

15 Se disolvió la N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-
 dimetilamina (diastereoisómero apolar) (46 mg, 0,11 mmol) en etanol (10 ml) y
 se mezcló con ácido cítrico (23 mg, 0,122 mmol) disuelto en etanol caliente (2
 ml). Después de agitar 10min a TA, empezó a precipitar un sólido incoloro. La
 mezcla reactiva fue mezclada con dietil éter (5 ml) y agitada 16h. Después se
 20 aspiró. Se obtuvo el Ejemplo 73 con un rendimiento del 42% (28 mg) y un punto
 de fusión de 201-203°C.

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
 amina, citrato (1:1), diastereómero polar

25 Se disolvió la N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-
 dimetilamina (diastereoisómero polar) (135 mg, 0,33 mmol) en etanol (20 ml) y
 se mezcló con ácido cítrico (70 mg, 0,36 mmol) disuelto en etanol caliente (5
 ml). La solución clara incolora fue agitada 24h y concentrada a continuación a
 aproximadamente la mitad. Después agitar de nuevo durante 2h a TA pudo
 aspirarse el material precipitado. Se obtuvo el Ejemplo 74 con un rendimiento
 30 del 76% (151 mg) y un punto de fusión de 158-165°C.

Ejemplo 75: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1 :1), diastereómero polar

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

5 Se disolvió el Ejemplo 24 (110 mg, 0,29 mmol), bajo atmósfera de argón, en metanol (25 ml) y se mezcló con Pd/C (5%, 50 mg). Se hidrató a 3 bar durante 3h a TA. A continuación se aspiró el catalizador con celite y se concentró el filtrado. El residuo sólido incoloro fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo/metanol (4:1; 500 ml); (1:1; 300 ml)]. Se
10 obtuvo la 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar) con un rendimiento de 83 mg (75%) como un sólido incoloro y con un punto de fusión de 141-146°C. El diastereoisómero apolar fue aislado con un rendimiento de 10 mg (9%) como un aceite incoloro.

15 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió la (1R,4S)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina polar (82 mg, 0,21 mmol) en etanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (44 mg, 0,23 mmol) disuelto en etanol caliente (2 ml). La
20 solución clara incolora fue agitada 24h y a continuación concentrada. Después de la adición de dietil éter (10 ml), se agitó 2h a TA y luego se aspiró el precipitado. Se obtuvo el Ejemplo 75 con un rendimiento del 78% (94 mg) y un punto de fusión de 191-193°C.

Ejemplo 76: N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar
25

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

Se mezcló el Ejemplo 25 (420 mg, 1,05 mmol) con HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 22 ml). La suspensión se agitó aproximadamente 10min hasta lograr

la disolución completa. A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1,22 g, 10,5 mmol) poco a poco en 40min. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otras 1,5 h y, para concluir la transformación, a continuación se concentró en un evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado por adición de NaOH 5N (40 ml). La solución obtenida se extrajo con diclorometano (4x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El residuo (420 mg) fue separado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/ciclohexano (1:1; 500 ml); acetato de etilo (500 ml); acetato de etilo/metanol (2:1; 450 ml)]. Se obtuvo la N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar) con un rendimiento de 176 mg (42%) como un sólido incoloro, con un punto de fusión de 244-251°C. El diastereoisómero apolar se obtuvo con un rendimiento de 13 mg (3%) como un sólido incoloro y un punto de fusión de 204-217°C.

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió la N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar) (170 mg, 0,42 mmol) en etanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (89 mg, 0,46 mmol) disuelto en etanol caliente (2 ml). Después de agitar 30min a TA, empezó a precipitar un sólido incoloro. Después de 1h fue aspirado. Se obtuvo el Ejemplo 76 con un rendimiento del 76% (188 mg) y un punto de fusión de 243-247°C.

Ejemplo 77: 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 78: 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

30 *Hidratación con HBr/Sn*

El ejemplo 26 (200 mg, 0,55 mmol) fue disuelto en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo poco a poco (700 mg, 5,9 mmol) en 60min. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otros 60min. Para el procesamiento, se
 5 mezcló con etanol (20 ml) y se concentró la mezcla de disolvente en el evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado por adición de NaOH 5N (40 ml). La solución obtenida se mezcló con diclorometano y se extrajo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (200
 10 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: isómero apolar EtOAc, isómero polar EtOAc/EtOH 2:1)). Se obtuvo la 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 87 mg (43%). El diastereoisómero polar se presentó con un rendimiento de 35 mg (17%).

15 *Hidratación con H₂/Pd*

Se disolvió el ejemplo 26 (137 mg, 0,38 mmol) en etanol (30 ml), y se mezcló con el catalizador (Pd/carbono 5%, 100 mg), hidratándose 2h a TA y 3 bar de presión de hidrógeno. El residuo sólido (128 mg) obtenido después de separación del catalizador y eliminación de los disolventes fue purificado
 20 mediante cromatografía en columna (eluyente: isómero apolar EtOAc, isómero polar EtOAc/EtOH 2:1). El diastereoisómero apolar se obtuvo con un rendimiento de 40 mg (29%), el diastereoisómero polar con un rendimiento de 55 mg (40%).

1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
 25 citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvió 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (isómero apolar, 72 mg, 0,2 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (40 mg, 0,21 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y
 30 reposada durante 17h. El precipitado generado fue separado con frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 77 con un rendimiento de 87 mg (94%, punto de fusión:

228-233°C, a partir de 140°C transformación cristalina).

1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió (1S,4S)-1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (isómero polar, 80 mg, 0,22 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (3 ml) y se mezcló con ácido cítrico (60 mg, 0,31 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y dejada en reposo 17h. El precipitado generado fue separado con frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 78 con un rendimiento de 84 mg (68%, punto de fusión: 183-184°C).

Ejemplo 79: 1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato

1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (1 diastereómero)

Se disolvió 5-fluor-3-metilindol (Ind-8) (596 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-4 (788 mg, 4 mmol) en diclorometano (30 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (500 µl, 5,63 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. A continuación se adicionó a la preparación trietilsilano (2 ml, 12,4 mmol). La mezcla reactiva fue agitada 60h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (30 ml) y se agitó 20min a TA. Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,4 g) fue purificado mediante cromatografía en columnas [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)]. Se obtuvo la 1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina con un rendimiento de 266 mg (22%) como un sólido blanco. Se obtuvo sólo uno de los dos diastereoisómeros posibles.

1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato

Se disolvió 1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (266 mg, 0,8 mmol) en etil metil cetona (30 ml). A TA se adicionó entonces gota a gota Me₃SiCl (205 µl, 1,6 mmol) y se agitó 1h. Apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con etil metil cetona (2x5 ml) y
 5 entonces secado. El Ejemplo 79 (193 mg, PF.: 255-265°C, 61%) era un sólido blanco.

Ejemplo 80: 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
 amina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 81: 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
 10 amina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
 (diastereómero polar y apolar)

Se disolvió (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol
 (base libre del Ejemplo 28) (420 mg, 1,2 mmol) en HBr/ácido acético glacial
 15 (33% HBr, 25 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en
 polvo (1,4 g, 12 mmol) en 40min poco a poco. Después de concluir la adición,
 se agitó la mezcla reactiva otros 60 min. Para el procesamiento, se concentró la
 mezcla en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue
 20 basificado por adición de NaOH 5N (40 ml). La solución obtenida fue mezclada
 con diclorometano y extraída (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron
 secadas con MgSO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (360
 mg) fue hervido en etanol (30 ml), entrando la sustancia sólo parcialmente en
 solución. La mezcla se mantuvo 1h a 5°C, a continuación se separó el sólido.
 Se obtuvo la 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
 25 (isómero apolar) así con un rendimiento de 256 mg (60%, punto de fusión: 199-
 205°C). La lejía madre etanólica fue concentrada. El residuo remanente (162
 mg) fue purificado por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/EtOH 2:1).
 Se obtuvo la 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
 (diastereoisómero polar) así con un rendimiento de 150 mg (35%).

30 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,

citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvió 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (isómero apolar) (250 mg, 0,71 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (300 ml) y se mezcló con ácido cítrico (138 mg, 0,72 mmol) disuelto en isopropanol caliente (5 ml). La solución fue concentrada a aproximadamente 130 ml, enfriada a 5°C (refrigerador) y dejada en reposo 17h. El precipitado generado fue separada mediante frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 80 con un rendimiento de 218 mg (68%, punto de fusión: 224-229°C, a partir de 205°C transformaciones de cristales).

4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereoisómero polar, 150 mg, 0,43 mmol), con calor de ebullición, en metanol (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (84 mg, 0,44 mmol) disuelto en metanol caliente (2 ml). La solución fue concentrada. El residuo obtenido fue calentado con isopropanol (10 ml), quedando la solución sin disolver en buena medida. La mezcla se mantuvo 1h a 5°C. El sólido fue separado a continuación mediante frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 81 con un rendimiento de 131 mg (56%, Punto de fusión: 190-194°C).

Ejemplo 82: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

Se disolvieron 1-[2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil]-1H-bencimidazol (Ind-19, 977 mg, 3,5 mmol) y la cetona (Ket-4, 690 mg, 3,5 mmol) en diclorometano abs. (30 ml) y se mezclaron rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,93 ml, 10,5 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con EE/EtOH (1:4). Rendimiento: 522 mg

(33%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,88 (3H, t); 1,23 (10H, m); 2,11 (3H, bs); 2,22 (6H, bs); 3,22 (2H, 1); 4,43 (2H, t); 5,62 (1H, s); 6,86 (1H, m); 7,20 (4H, m); 7,41 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,86 (1H, s); 10,83 (1H, s)

- 5 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butyl-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

A una solución de la olefina recién producida (450 mg, 0,98 mmol) en HBr/ácido acético glacial (35 ml) se adicionó, en 20min, estaño (1,25 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta
 10 sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (50 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas, lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH (1:4→EtOH). Rendimiento: 304 mg (67%), diastereómero
 15 apolar; 119 mg (26%), diastereómero polar. El compuesto polar (107 mg, 0,232 mmol) fue disuelto en etanol caliente (4 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (45 mg, 0,232 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de mezclar con éter y reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 115 mg (Ejemplo 82; 76%), sólido poroso
 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,92 (3H, t); 1,07 (2H, m); 1,23 (4H, m); 1,34 (2H, m); 1,48 (2H, m); 1,62 (2H, m); 1,80 (2H, m); 2,08 (1H, m); 2,57 (10H, m); 3,17 (2H, 1); (4,46 (2H, t); 6,85 (1H, m); 7,24 (4H, m); 7,52 (1H, d); 7,63 (1H, d); 7,79 (1H, s); 10,77 (1H, s), citrato

- Ejemplo 83:** 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-
 25 dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A la olefina del Ejemplo 54 (836 mg, 1,74 mmol) en HBr/ácido acético glacial (70 ml) fue adicionada, en 20min, estaño (2,20 g), agitando durante 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta
 30 sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y

concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH (9:1→1:4). Rendimiento: 244 mg (29%), diastereómero apolar; 367 mg (44%), diastereómero polar. El compuesto apolar recién obtenido (225 mg, 0,468 mmol) fue disuelto en etanol caliente (8 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (90 mg, 0,468 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 206 mg (83,65%), Punto de fusión: 115-125°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,17 (2H, m), 1,45 (2H, m), 2,10 (6H, s), 2,28 (1H, t), 2,64 (6H, m), 3,19 (2H, t), 4,44 (2H, t), 6,84 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,26 (8H, m), 7,48 (1H, m), 7,85 (1H, S), 10,67 (1H, S), citrato

Ejemplo 84: 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El compuesto polar obtenido en el Ejemplo 83 (346 mg, 0,72 mmol) fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (138 mg, 0,72 mmol) en etanol caliente (6 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 348 mg (72%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,21 (2H, m), 1,45 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,70 (4H, m), 3,13 (2H, t), 4,43 (2H, t), 6,78 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,24 (3H, m), 7,46 (5H, d), 7,66 (1H, d), 7,82 (1H, s), 10,41 (1H, s), citrato

Ejemplo 85: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

Se disolvieron el Indol (Ind-36, 700 mg, 3,0 mmol) y la cetona (Ket-3, 697 mg, 3,0 mmol) a TA en CH₂Cl₂ abs. (30 ml) y rápidamente se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (1,36 g, 0,80 ml, 9,0 mmol). A continuación precipitó un aceite negro. La mezcla fue agitada 2d a TA. Se adicionó NaOH 1N (30 ml) y la mezcla se agitó otros 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (15 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Por cromatografía flash con 50 g gel de sílice y acetonitrilo/metanol/solución acuosa de cloruro de amonio 1N (9:1:1), se obtuvo como primera fracción el indol y

como segunda fracción el producto purificado. La segunda fracción fue concentrada en vacío, basificada con NaOH 2N, extraída dos veces con CH₂Cl₂, secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento 672 mg (50%), sólido incoloro.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,40 (2H, m), 1,67 (4H, m), 2,01 (4H, m), 2,31 (6H, m), 2,45 (5H, m), 2,75 (4H, m), 5,89 (1H, bs), 6,83 (1H, m), 7,20 (7H, m), 10,76 (1H, s)

1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina recién obtenida (650 mg, 1,46 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33%, 30 ml) y mezclada a TA, poco a poco en 30min, con estaño (1,90 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se adicionó etanol, se eliminó la mezcla de disolventes en vacío y se disolvió el residuo con NaOH 5N (60 ml) y CH₂Cl₂ (80 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas, secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1→4:1 en cada caso + 1% Trietilamina). Rendimiento: 351 mg (54%), compuesto apolar, contenía trietilamina; 108 mg (17%) compuesto polar, contenía trietilamina. El compuesto apolar recién producido (274 mg, 0,61 mmol) fue disuelto en etanol (4 ml) caliente y mezclado con una solución de ácido cítrico (118 mg, 0,61 mmol) en etanol (2 ml). Después 2 horas a TA se aspiró el precipitado generado y se lavó con éter. Rendimiento: 339 mg (85,87%), punto de fusión: 200-202°C.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,17 (2H, m); 1,43 (2H, m); 1,67 (2H, m); 1,96 (8 H, m); 2,38 (6H, s); 2,59 (4H, m); 2,86 (2H, m); 3,11 (2H, t); 6,81 (1H, m); 7,24 (7H, m); 10,79 (1H, bs); 11,1 (1H, bs), citrato

Ejemplo 86: 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El compuesto polar obtenido del Ejemplo 85 (94 mg, 0,21 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (40 mg, 0,21 mmol) en etanol (1 ml). Después 2 horas a TA, se aspiró el precipitado generado y se lavó con éter. Rendimiento: 76 mg (86,57%); punto de fusión:

sólido amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,73 (4H, m); 1,91 (3H, m); 2,02 (2H, m); 2,36 (6H, s); 2,57 (4H, m); 2,85-3,19 (7H, m); 6,85 (1H, m); 7,29 (7H, m); 11,0 (1H, s); 11,2 (2H, bs), citrato

5 **Ejemplo 87:** (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

Se disolvieron el indol (Ind-36, 1,00 g, 4,3 mmol) y la cetona (Ket-4, 849 mg, 4,3 mmol) a TA en CH₂Cl₂ abs. (50 ml) y se mezclaron rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,93 g, 1,15 ml, 12,9 mmol). A continuación precipitó
10 un aceite negro. La mezcla fue agitada 3d a TA. Se adicionó NaOH 1N (50 ml) y la mezcla se agitó otros 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Por cromatografía flash con 50 g gel de sílice y acetonitrilo/metanol/solución acuosa
15 de cloruro de amonio 1N (9:1:1), se obtuvo como primera fracción el indol y como segunda fracción el producto purificado. La segunda fracción fue concentrada en vacío, basificada con NaOH 2N, extraída dos veces con CH₂Cl₂, secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 668 mg (37%), sólido incoloro,

20 ¹H-NMR (DMSO-Cl₆): 0,90 (3 H; t); 1,24-1,60 (6H, m); 1,91 (4H, m); 2,11 (2H, m); 2,38 (6H, s); 2,57 (4H, m); 5,87 (1H, bs); 6,83 (1H, m); 7,22 (2H, m); 10,82 (1H, s)

1-butyl-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina, citrato (1:1) (87; diastereómero apolar)

25 La olefina recién producida (640 mg, 1,55 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33%, 35 ml) y mezclada, a TA en 30min y poco a poco, con estaño (2,02 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se adicionó etanol, se retiró la mezcla de disolventes en vacío y el residuo fue disuelto con NaOH 5N (60 ml) y CH₂Cl₂ (80 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces
30 con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado

mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1→4:1 en cada caso + 1% Trietilamina). Rendimiento: 285 mg (44%), compuesto apolar, contenía trietilamina; 174 mg (27%) compuesto polar, contenía trietilamina. El compuesto apolar recién obtenido (261 mg, 0,63 mmol) fue disuelto en etanol (ml) caliente y mezclado con una solución de ácido cítrico (121 mg, 0,63 mmol) en etanol (ml). Después 2 horas a TA, se aspiró el precipitado generado y se lavó con éter. Rendimiento: 242 mg (63%); Punto de fusión: 168-186°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,94 (3H, t); 1,25-1,55 (10H, m); 1,98 (6H, m); 2,38 (6H, s); 2,57 (4H, m); 2,97 (1H, m); 3,09 (2H, t); 3,13 (2H, t); 6,82 (1H, m); 7,30 (2H, m); 10,89 (1H, s); 11,1 (1H, bs), citrato,

Ejemplo 88: 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1) (88; diastereómero polar)

El compuesto polar obtenido del Ejemplo 87 (176 mg, 0,43 mmol) se disolvió en etanol (ml) caliente y se mezcló con una solución de ácido cítrico (82 mg, 0,43 mmol) en etanol (ml). Después 2h a TA, se aspiró el precipitado generado y se lavó posteriormente con éter. Rendimiento: 138 mg (88,54%); sólido amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,04 (3H, t); 1,40 (4H, m); 1,76 (12H, m); 2,02 (2H, m); 2,47 (6H, s); 2,59 (4H, m); 2,88-3,17 (5H, m); 6,85 (1H, m); 7,28 (2H, m); 10,9 (1H, s); 11,1 (2H, bs), citrato,

Ejemplo 89: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

Se disolvieron el indol (Ind-36, 600 mg, 2,60 mmol) y la cetona (Ket-10, 561 mg, 2,60 mmol) a TA en CH₂Cl₂ abs. (30 ml) y se mezclaron rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,16 g, 0,69 ml, 7,7 mmol). A continuación precipitó un aceite negro en la solución. La mezcla fue agitada 24h a TA. Se adicionó NaOH 1N (30 ml) y la mezcla se agitó 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (15 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Una cromatografía flash del residuo con 50 g gel de sílice y cloroformo/metanol (9:1+1% trietilamina) produjo una mezcla del indol y del producto. Mediante otra cromatografía flash de las fracciones mezcladas, concentradas

en vacío, con 50 g gel de sílice y acetonitrilo/metanol/solución acuosa de cloruro de amonio 1N (9:1:1), se obtuvo como primera fracción el indol y como segunda fracción el producto purificado. La segunda fracción fue concentrada en vacío, basificada con NaOH 2N, extraída dos veces con CH₂Cl₂, secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 621 mg (55%), sólido incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,66 (6H, m); 2,09 (8H, m); 2,40 (6H, m); 2,61 (4H, m); 6,20 (1H, bs); 6,82 (1H, m); 7,21 (5H, m); 7,45 (2H, m); 10,73 (1H, s)

4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

- 10 La olefina recién producida (600 mg, 1,40 mmol) fue mezclada, en HBr/ácido acético glacial (33%, 30 ml) a TA, en 30min, poco a poco, con estaño (1,82 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se adicionó etanol, la mezcla de disolvente fue eliminada en vacío y el residuo disuelto con NaOH 5N (60 ml) y CH₂Cl₂ (80 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las
- 15 fases orgánicas combinadas, lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1 → 4:1 + 1% trietilamina). Rendimiento: 352 mg (58%), compuesto apolar, contenía trietilamina; 213 mg (35%), compuesto polar, contenía trietilamina. El compuesto apolar recién obtenido (295 mg, 0,68
- 20 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (7 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (131 mg, 0,68 mmol) en etanol (2 ml). Después de 2 horas a TA, se aspiró el precipitado generado y se lavó posteriormente con éter. Rendimiento: 193 mg (45%); Punto de fusión: 219-222°C.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,55 (2H, m); 1,67 (2H, m); 1,93 (4 H; bs); 2,06 (6H, s);
- 25 2,14 (2H, m); 2,57 (2H, m); 2,86 (2H, d); 3,03 (4H, m); 3,20 (2H, t); 6,84 (1H, m); 7,32 (7H, m); 10,94 (1H, bs); 11,1 (1H, bs) citrato,

Ejemplo 90: 4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

- El compuesto polar obtenido en el Ejemplo 89 (166 mg, 0,38 mmol) fue disuelto
- 30 en caliente en etanol (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (74 mg, 0,38 mmol) en etanol (1 ml). Después de 2h a TA, se aspiró el precipitado

generado y se lavó con éter. Rendimiento: 109 mg (90,46%); Punto de fusión: 196-198°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,41 (2H, m); 1,82 (2H, m); 1,96 (4H, m); 2,10 (2 H; s); 2,35 (6H, s); 2,61 (4H, m); 3,08 (6H, t); 3,18 (2H, m); 6,77 (1H, m); 7,13 (1H, m);
5 7,32 (1H, m); 7,55 (3H, m); 7,67 (2H, m); 10,6 (1H, s), citrato

Ejemplo 91: 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina del Ejemplo 55 (691 mg, 1,5 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético
glacial (33%, 30 ml) y mezclada a TA, en 30min, poco a poco, con estaño (1,96
10 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se adicionó etanol, la mezcla de disolvente
se eliminó en vacío y el residuo se disolvió con NaOH 5N (60 ml) y CH₂Cl₂ (80
ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂,
las fases orgánicas combinadas, lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄,
filtradas y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado por
15 cromatografía flash con 50 g gel de sílice y cloroformo/metanol (50:1→metanol).
Rendimiento: 512 mg (74%), compuesto apolar; 130 mg (19%), compuesto
polar. El compuesto apolar recién producido (420 mg, 0,91 mmol) fue disuelto
en caliente en etanol (4 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (175
mg, 0,91 mmol) en etanol (2 ml). Después 2h a TA, se aspiró el precipitado
20 generado y se lavó con etanol. Rendimiento: 426 mg (72%); Punto de fusión:
191-194°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,54-1,75 (8H, m); 2,10 (6H, s); 2,56-2,65 (4H, m); 2,90
(4H, m); 3,06 (4H, bs); 6,85 (1H, m); 7,29 (3H, m); 7,40 (4H, m); 11,02 (1H, s),
citrato

25 **Ejemplo 92:** 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero polar

El compuesto polar producido en el Ejemplo 91 (111 mg, 0,24 mmol) fue
disuelto en caliente en etanol (2 ml) y mezclado con una solución de ácido
cítrico (46 mg, 0,24 mmol) en etanol (1 ml). Se añadió éter, en seguida
30 precipitó. El precipitado fue aspirado y lavado con éter. Rendimiento: 80 mg
(51%); Punto de fusión: sólido amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,50 (4H, m); 1,72 (8H, m); 2,13 (4H, m); 2,46 (2H, s); 2,90 (6H, m); 3,02 (3H, m); 6,77 (1H, m); 7,14 (2H, m); 7,23 (5H, m); 10,61 (H, bs), citrato

Ejemplo 93: 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:3), diastereómero apolar

- La olefina del Ejemplo 56 (972 mg, 2,30 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33%, 50 ml) y mezclada a TA, en 30min, poco a poco, con estaño (2,98 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se añadió etanol, la mezcla de disolvente se retiró en vacío y el residuo se disolvió con NaOH 5N (120 ml) y CH₂Cl₂ (160 ml).
- Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas, secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con 100 g gel de sílice y cloroformo/metanol (50:1→metanol). El diastereómero apolar era puro, pero el diastereómero polar estaba fuertemente contaminado con clorhidrato de trietilamina, contenido probablemente en el gel de sílice. El diastereómero polar fue absorbido en CHCl₃ y lavado con NaOH 1N. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas, secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. Rendimiento: 472 mg (48%), compuesto apolar; 45 mg (5%), compuesto polar. El compuesto apolar recién producido (444 mg, 1,04 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (200 mg, 1,04 mmol) en etanol (2 ml). Se añadió éter, en seguida apareció un precipitado. Éste fue aspirado y lavado con éter. Rendimiento: 390 mg (93,61%); sólido amorfo.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,96 (3H, t); 1,33 (6H, m); 1,62 (6H, m); 1,88 (6H, m); 2,01 (2H, m); 2,29 (2H, m); 2,73 (6H, s); 3,08 (6H, m); 6,84 (1H, m); 7,21 (1H, m); 7,39 (1H, m); 11,66 (1H, s), citrato

Ejemplo 94: 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

- El compuesto polar producido en el Ejemplo 93 (43 mg, 0,10 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (1 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (19

mg, 0,10 mmol) en etanol (1 ml). Apenas apareció un precipitado, incluso después de la adición de éter, se eliminó a continuación la mezcla de disolvente en vacío. Rendimiento: 45 mg (94,72%); sólido amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,96 (3H, t); 1,42 (6H, m); 1,75-1,93 (14H, m); 2,53-2,70 (10H, m); 3,16 o 3,34 (4H, m); 6,84 (1H, m); 7,28 (1H, m); 7,40 (1H, m); 11,22 (1H, s), citrato (La muestra aún contenía TEA x HCl)

Ejemplo 95: 4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Se disolvió la olefina del Ejemplo 57 (354 mg, 0,8 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33%, 15 ml) y se mezcló a TA, en 30min, poco a poco, con estaño (1,03 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se añadió etanol, la mezcla de disolvente fue eliminada en vacío y el residuo disuelto con NaOH 5N (30 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron en vacío. Mediante cromatografía flash del residuo con 50 g gel de sílice cloroformo/metanol (20:1→metanol) se obtuvo el diastereómero apolar fuertemente contaminado; éste se purificó nuevamente mediante cromatografía flash con 25 g gel de sílice y cloroformo/metanol (50:1). El diastereómero polar era puro. Rendimiento: 161 mg (45%), compuesto apolar; 109 mg (30%), compuesto polar. El compuesto apolar recién producido (140 mg, 0,31 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (60 mg, 0,31 mmol) en etanol (1 ml). Después de 2h a TA, se aspiró el precipitado generado y se lavó con etanol. Rendimiento: 127 mg (63%); Punto de fusión: 220-223°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,54-1,75 (8H, m); 2,10 (6H, s); 2,56-2,65 (4H, m); 2,90 (4H, m); 3,06 (4H, bs); 6,85 (1H, m); 7,29 (3H, m); 7,40 (4H, m); 11,02 (1H, s), citrato

Ejemplo 96: 4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El compuesto polar producido en el Ejemplo 95 (93 mg, 0,21 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (40

mg, 0,21 mmol) en etanol (1 ml). Después 2h a TA, se aspiró el precipitado generado y se lavó con etanol. Rendimiento: 73 mg (55%); Punto de fusión: 153-167°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,50 (4H, m); 1,72 (8H, m); 2,13 (4H, m); 2,46 (2H, s); 2,90 (6H, m); 3,02 (3H, m); 6,77 (1H, m); 7,14 (2H, m); 7,23 (5H, m); 10,61 (H, bs), citrato

Ejemplo 97: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-38, 600 mg, 2,62 mmol) y la cetona (Ket-3, 605 mg, 2,62 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,70 ml, 7,9 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se otros 20min, las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento: 259 mg (22%), aceite viscoso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,96 (2H, m); 2,32 (6H, bs); 2,77 (6H, m); 3,17 (2H, t); 4,28 (2H, t); 5,78 (1H, bs); 6,12 (1H, s); 6,86 (2H, m); 7,17 (6H, d); 7,54 (1H, s); 10,85 (1H, s)

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (250 mg, 0,565 mmol) en HBr/ácido acético glacial (25 ml) se adicionó, en 20min, estaño (0,70 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (30 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1→MeOH). El compuesto apolar se obtuvo como una sal (159 mg), que pudo ser liberada a

continuación por agitación con NaOH 1N y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ dos veces y las fases orgánicas combinadas secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El cloroformo usado estaba probablemente contaminado con HCl. Rendimiento: 85 mg (34%), diastereómero apolar; 37 mg (15%), diastereómero polar. El compuesto apolar recién producido (63 mg, 0,14 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (27 mg, 0,14 mmol) en etanol caliente (2 ml). Debido a que no apareció precipitado, se concentró la mezcla de sustancias en vacío y se secó. Rendimiento: 90 mg (Ejemplo 97, 100%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,18 (2H, m); 1,31 (2H, m); 1,80 (2 H; m); 2,03 (1H, m); 2,59 (6H, s); 2,79 (2H, m); 3,02 (2H, t); 4,19 (2H, t); 6,04 (1H, s); 6,78 (1H, m); 7,09 (1H, m); 7,29 (8H, m); 11,50 (1H, s), base libre

Ejemplo 98: 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El compuesto polar producido en el Ejemplo 97 (37 mg, 0,08 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (16 mg, 0.08 mmol) en etanol caliente (2 ml). Debido a que no apareció precipitado, se concentró la mezcla de sustancias en vacío y se secó. Rendimiento: 53 mg (98, 100%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,24 (4H, m); 1,66 (4H, m), 1,95 (4H, m); 2,57 (6 H; s); 3,16 (2H, t); 4,26 (2H, t); 6,14 (1H, s); 6,62 (1H, m); 6,85 (2H, m); 7,25 (7H, m); 10,91 (1H, s), citrato

Ejemplo 99: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-38, 730 mg, 3,18 mmol) y la cetona (Ket-4, 628 mg, 3,18 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (25 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,85 ml, 9,6 mmol). La preparación fue agitada 72h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas

combinadas lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1→9:1). Rendimiento: 402 mg (31%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0,89 (3H, t); 1,12-1,68 (6H, m); 2,00 (4H, m); 2,69 (6H, bs);
 5 3,18 (2H, t); 4,33 (2H, t); 5,80 (1H, s); 6,16 (1H, s); 6,88 (1H, m); 7,18 (1H, m);
 7,28 (1H, s); 7,44 (1H, d); 7,56 (1H, s); 11,07 (1H, s)

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (385 mg, 0,94 mmol) en HBr /ácido acético glacial (30 ml) se adicionó, en 20min, estaño (1,20 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1→MeOH). El compuesto apolar fue obtenido como una sal (173 mg), que pudo ser liberada a continuación por agitación con NaOH 1N y CH_2Cl_2 . Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 dos veces y las fases orgánicas combinadas secadas con Na_2SO_4 , filtradas y concentradas en vacío. El cloroformo usado estaba probablemente contaminado con HCl . Rendimiento: 122 mg (32%), diastereómero apolar; 46 mg (12%), diastereómero polar. El compuesto apolar recién aislado (104 mg, 0,25 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (49 mg, 0,25 mmol) en etanol caliente (2 ml). Debido a que no apareció precipitado, la mezcla de sustancias fue concentrada en vacío y secada. Rendimiento: 153 mg (99, 100%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t); 1,23-1,96 (14H, m); 2,64 (6H, s); 3,32 (2H, t); 4,27 (2H, t); 6,14 (1H, t); 6,82 (1H, m); 7,18 (1H, m); 7,28 (1H, m); 7,44 (1H, d); 7,54 (1H, d); 10,6 (1H, s), citrato

30 Ejemplo 100:

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El compuesto polar producido en el Ejemplo 99 (46 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (21 mg, 0,11 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después mezclar con éter y reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 48 mg (100, 73%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,96 (3H, t); 1,29 (2H, m); 1,37-1,83 (11H, m); 2,57 (7H, m); 3,12 (2H, t); 4,24 (2H, t); 6,14 (1H, t); 6,83 (1H, m); 7,20 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,52 (1H, d); 10,82 (1H, s), citrato

Ejemplo 101:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-38, 500 mg, 2,18 mmol) y la cetona (Ket-10, 473 mg, 2,18 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,58 ml, 6,54 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₂/MeOH (9:1). Rendimiento. 454 mg (49%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,71 (2H, m); 2,14 (8H, m); 2,67 (H, d); 3,09 (2H, t); 4,16 (2H, t); 6,03 (1H, s); 6,18 (1H, s); 6,80 (1H, m); 7,07-7,32 (6H, m); 7,52 (3H, m); 10,8 (1H, s)

4-{3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina (450 mg, 1,05 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se añadió, en 20min, estaño (1,31 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (20 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío.

El residuo remanente fue separado y purificado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 178 mg (39%), diastereómero apolar; 209 mg (46%), diastereómero polar. El compuesto apolar recién obtenido (167 mg, 0,387 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (74 mg, 0,387 mmol) en etanol caliente (4 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 155 mg (76%); Punto de fusión: 218-220°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,56 (2H, m); 1,71 (2H, m); 2,19 (2H, m); 2,34 (6H, s); 2,65-2,71 (5H, m); 2,92 (2H, d); 3,15 (2H, t); 4,26 (2H, t); 6,13 (1H, s); 6,82 (1H, m); 7,19 (2H, m); 7,46 (7H, m); 11,0 (1H, bs), hemicitrato,

Ejemplo 102:

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El compuesto polar obtenido en el Ejemplo 101 (190 mg, 0,44 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (85 mg, 0,44 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 90 mg (33%); Punto de fusión: 115-116°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,34 (2H, m); 1,58 (2H, m); 1,91 (2H, m); 2,40 (6H, s); 2,61 (5H, m); 2,99 (2H, m); 3,09 (2H, t); 4,23 (2H, t); 6,15 (1H, s); 6,76 (1H, m); 7,10 (2H, m); 7,54 (7H, m); 10,5 (1H, s), citrato

Ejemplo 103:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-39, 600 mg, 2,62 mmol) y la cetona (Ket-3, 605 mg, 2,62 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,70 ml, 7,9 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), se agitó otros 20min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y la solución concentrada en

vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con $\text{CHCl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 558 mg (48%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 1,42 (1H, m); 1,95 (1H, m); 1,99 (1H, m); 2,27-2,40 (9H, m); 2,80 (2H, q); 3,13 (2H, t); 4,13 (2H, t); 5,71 (1H, s); 6,85 (2H, m); 7,09 (1H, s);
5 7,25-7,29 (7H, m); 7,47 (1H, s); 10,87 (1H, s)

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (530 mg, 1,2 mmol) en HBr /ácido acético glacial (30 ml) se adicionó, en 20min, estaño (1,5 g) y se agitó 4h a TA.
10 La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva fue concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (40 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía
15 flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1→MeOH). Rendimiento: 248 mg (46%), diastereómero apolar; 62 mg (12%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (230 mg, 0,517 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (99 mg, 0,517 mmol) en etanol caliente (4 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido
20 generado y se secó en vacío. Rendimiento: 180 mg (55%); Punto de fusión: 190-192°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,30 (4H, m); 2,01 (4 H; m); 2,37-2,80 (9H, m); 2,98 (2H, t); 4,0 (2H, t); 6,80 (2H, m); 7,09 (1H, s); 7,15-7,41 (8H, m); 11,0 (1H, bs), base libre

25 **Ejemplo 104:**

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar producido en el Ejemplo 103 (62 mg, 0,139 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico
30 (27 mg, 0,139 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después se mezclar con éter y reposar dos horas en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en

vacío. Rendimiento: 53 mg (60%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,56 (4H, m); 1,90 (2H, m); 2,26 (8 H; m); 2,62 (1H, m); 3,06 (2H, t); 3,41 (3H, m); 4,11 (2H, t); 6,82 (2H, m); 7,13-7,41 (9H, m); 11,01 (1H, s), (base libre)

5 **Ejemplo 105:**

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-39, 800 mg, 3,49 mmol) y la cetona (Ket-4, 690 mg, 3,49 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (25 ml) y mezclados rápidamente con
10 ácido trifluorometanosulfónico (0,93 ml, 10,5 mmol). La preparación fue agitada 72h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en
15 vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con CHCl₂/MeOH (9:1). Rendimiento: 548 mg (39%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,91 (3H, 1); 1,27 (6H, m); 1,56 (2H, m); 1,83 (2H, m); 2,05 (2H, m); 2,31 (6H, s); 3,11 (2H, 1); 4,15 (2H, 1); 5,77 (1H₁ s); 6,87 (2H, m); 7,09 (1H, s); 7,26 (2H, m); 7,45 (1H₁ s); 10,94 (1H, s)

20 4-{3-{2-(1H-imidazol-1-il)etil}-5-fluor-1H-indol-2-il}-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3) (105; diastereómero apolar)

A una solución de la olefina recién producida (528 mg, 1,29 mmol) en HBr/ácido acético glacial (35 ml) se añadió estaño en 20min (1,60 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta
25 sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (50 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₂/MeOH (9:1→1:1+1% TEA). El compuesto apolar fue obtenido
30 como una sal (350 mg), que pudo liberarse a continuación por agitación con NaOH 1N y CH₂Cl₂. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída

con CH_2Cl_2 dos veces y las fases orgánicas combinadas secadas con Na_2SO_4 , filtradas y concentradas en vacío. El cloroformo usado probablemente estaba contaminado con HCl. Rendimiento: 285 mg (54%) diastereómero apolar; 123 mg (23%), diastereómero polar. El diastereómero apolar obtenido (285 mg, 0,694 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (133 mg, 0,694 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 220 mg (53%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t); 1,37 (6H, m); 1,73 (4 H; m); 1,94 (5H, m); 2,71 (6H, m); 3,08 (2H, t); 4,12 (2H, t); 6,85 (2H, m); 7,24 (3H, s); 7,54 (1H₁ s); 11,4 (1H, bs), base libre

Ejemplo 106:

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar producido en el Ejemplo 105 (123 mg, 0,30 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (58 mg, 0,3 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposo durante 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 129 mg (106, 71%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t); 1,23 (8H, m); 1,63 (7H, m); 2,19 (6 H; m); 3,05 (2H, t); 4,09 (2H, t); 6,81 (2H, m); 7,21 (3H, m); 7,41 (1H, s); 10,8 (1H, s), base libre

Ejemplo 107:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-39, 667 mg, 2,91 mmol) y la cetona (Ket-4, 631 mg, 2,91 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,78 ml, 8,7 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), se agitó otros 20min, las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases

orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_2/\text{MeOH}$ (9:1→4:1). Rendimiento: 941 mg (75%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,71 (1H, m); 2,18 (8H, m); 2,39 (1H, d); 2,58 (1H, s); 2,83 (1H, d); 2,98 (2H, m); 3,95 (2H, m); 6,02 (1H, s); 6,83 (2H, m); 7,04 (1H, s); 7,18-7,50 (8H, m); 10,82 (1H, s)

4-{3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (900 mg, 2,1 mmol) en HBr /ácido acético glacial (50 ml) se añadió, en 20min, estaño (2,54 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva fue concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (80 ml) y diclorometano (50 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1→1:4). Rendimiento: 198 mg (22%), diastereómero apolar; 157 mg (17%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (172 mg, 0,4 mmol) fue disuelto en dioxano caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (77 mg, 0,4 mmol) en dioxano caliente (4 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 185 mg (74%); Punto de fusión: 236-238°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,48 (4H, m); 2,10 (7 H; bs); 2,74 (3H, m); 3,05 (2H, t); 4,10 (2H, t); 6,83 (2H, m); 7,20-7,52 (9H, m); 10,95 (1H, s), base libre

Ejemplo 108:

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero polar

El compuesto obtenido en el Ejemplo 107 (144 mg, 0,33 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (64 mg, 0,33 mmol) en etanol caliente (4 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 120 mg (57%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,40 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,90 (6H, s), 2,71 (3H, m), 3,01 (2H, t), 4,07 (2H, t), 6,73 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,11-7,43 (9H, m), 10,47 (1H, s), base libre

Ejemplo 109:

5 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

El indol (Ind-40, 668 mg, 2,39 mmol) y la cetona (Ket-3, 553 mg, 2,39 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,64 ml, 7,2 mmol). La preparación fue agitada
10 72h a TA, precipitando un aceite marrón oscuro Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 20min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía
15 flash con EE/EtOH (9:1→1:2). Rendimiento 395 mg (33%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,23 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,41 (6H, bs), 3,22 (2H, t), 3,33 (2H, s), 4,43 (2H, t), 5,58 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,08 (3H, m), 7,29 (6H, m), 7,40 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,86 (1H, s), 10,92 (1H, s)

20 4(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:3), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (395 mg, 0,8 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se añadió, en 20min, estaño (1,00 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml).
25 Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH (9:1→1:4). Rendimiento 173 mg (44%), diastereómero apolar, 57 mg (14%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién
30 obtenido (155 mg, 0,313 mmol) fue disuelto en etanol caliente (4 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (60 mg, 0,313 mmol) en etanol caliente (2 ml).

Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 107 mg (50%); Punto de fusión: 215-217°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,60 (2H, m); 1,75 (2H, m); 2,43 (6H, s); 2,63 (6H, m); 3,05 (2H, t); 3,20 (1H, m); 4,36 (2H, t); 6,79 (1H, m); 6,91 (1H, m); 7,08-7,44 (8H, m);
 5 7,55 (1H, d); 7,61 (1H, s); 10,46 (1H, s), citrato

Ejemplo 110:

4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero polar

El diastereómero polar producido en el Ejemplo 109 (56 mg, 0,11 mmol) fue
 10 disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (22 mg, 0,11 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 54 mg (110, 69%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,11 (2H, m); 1,58 (2H, m); 1,73 (2H, m); 2,11 (2H, m);
 15 2,39 (6H, s); 2,58 (4H, m); 3,10 (2H, bs); 3,21 (2H, t); 3,45 (1H, m); (4,45 (2H, t); 6,85 (1H, m); 7,19 (9H, m); 7,60 (2H, m); 7,76 (1H, s); 10,83 (1H, s), citrato

Ejemplo 111:

4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero apolar

20 A una solución del Ejemplo 82 (450 mg, 0,98 mmol) en HBr/ácido acético glacial (35 ml) se añadió, en 20min, estaño (1,25 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva fue concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (50 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases
 25 fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH (1:4→EtOH). Rendimiento: 304 mg (67%), diastereómero apolar; 119 mg (26%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (275 mg, 0,597 mmol) fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y mezclado con una
 30 solución de ácido cítrico (115 mg, 0,597 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de mezclar con éter y reposo durante 2h en refrigerador, se aspiró el

sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 165 mg (42%), sólido poroso.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,97 (5H, m); 1,06 (4H, m); 1,42 (4H, m); 1,82 (4H, m); 2,07 (1H, m); 2,59 (10H, m); 3,19 (2H, t); 4,45 (2H, t); 6,83 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,62 (2H, d); 7,77 (1H, s); 10,99 (1H, s), citrato

5 **Ejemplo 112:**

4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:1), diastereómero apolar

A una solución del Ejemplo 59 (356 mg, 0,8 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se añadió, 20min, estaño (1,00 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue
 10 mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (40 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH
 15 (1:4→1:2 + 1% TEA). Rendimiento: 237 mg (66%), diastereómero apolar; 73 mg (20%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (234 mg, 0,525 mmol) fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (101 mg, 0,525 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de mezclar con éter y reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se
 20 secó en vacío. Rendimiento: 173 mg (112, 61%); Punto de fusión: 262-167°C.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,34 (4H, m); 2,11 (2H, m); 2,46 (1H, m); 2,56 (2H, m); 2,75 (6H, s); 2,92 (2H, m); 3,14 (2H, t); 4,44 (2H, t); 6,79 (1H, m); 7,13 (2H, m); 7,28 (5H, m); 7,55 (1H, s); 7,90 (1H, s); 11,41 (1H, s), Hemicitrato

Ejemplo 113:

25 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar del Ejemplo 112 (73 mg, 0,163 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (31 mg, 0,163 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de mezclar con éter y reposo
 30 durante 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 79 mg (113, 76%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,64 (4H, m); 1,89 (4H, m); 2,47 (11H, m); 3,22 (2H, t); 4,55 (2H, t); 6,85 (1H, m); 7,27 (7H, m); 7,65 (1H, s); 8,01 (1H, s); 10,98 (1H, s), citrato

Ejemplo 114:

- 5 4-(3-(2-{1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

A una solución del Ejemplo 60 (440 mg, 1,07 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se añadió, en 20min, estaño (1,40 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el
10 residuo disuelto en NaOH (40 ml) 5N y diclorometano (40 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH (1:4→1:2 + 1% TEA). Rendimiento: 265 mg (60%), diastereómero apolar; 134
15 mg (30%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (245 mg, 0,595 mmol) fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (114 mg, 0,595 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de mezclar con éter y reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 121 mg (40%); Punto de fusión:
20 221-223°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,03 (3H, t); 1,33 (6H, m); 1,57 (2H, m); 1,70 (2H, m); 1,99 (2H, m); 2,16 (2H, m); 2,66 (11H, m); 3,21 (2H, t); 4,53 (2H, t); 6,85 (1H, m); 7,21 (2H, m); 7,64 (1H, s); 8,02 (1H, s); 11,43 (1H, s), Hemicitrato

Ejemplo 115:

- 25 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar producido en el Ejemplo 114 (130 mg, 0,315 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (61 mg, 0,315 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de mezclar con éter y
30 reposar durante 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 110 mg (57%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,03 (3H, t); 1,35 (6H, m); 1,86 (8H, m); 2,65 (11H, m); 3,22 (2H, t); 4,54 (2H, t); 6,85 (1H, m); 7,26 (2H, m); 7,65 (1H, s); 8,05 (1H, s); 10,90 (1H, s), citrato

Ejemplo 116:

5 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

A una solución del Ejemplo 61 (730 mg, 1,7 mmol) en HBr/ácido acético glacial (70 ml) se añadió, en 20min, estaño (2,10 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el
10 residuo disuelto en NaOH 5N (70 ml) y diclorometano (70 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con EE/EtOH (9:1 →EtOH). Rendimiento: 181 mg (25%), diastereómero apolar; 265 mg (36%),
15 diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (168 mg, 0,389 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (75 mg, 0,389 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 89 mg (37%); Punto de fusión: 228-229°C.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (4H, m); 2,04 (2H, m); 2,12 (6H, s); 2,67 (7H, m); 3,21 (2H, t); 4,54 (2H, t); 6,83 (1H, m); 7,30 (7H, m); 7,64 (1H, s); 8,01 (1H, s); 10,8 (1H, s), citrato

Ejemplo 117:

25 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

El diastereómero polar del Ejemplo 116 (248 mg, 0,574 mmol) fue disuelto en etanol caliente (8 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (110 mg, 0,574 mmol) en etanol caliente (6 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 262 mg (73%),
30 sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,33 (2H, m); 1,53 (2H, m); 1,80 (2H, m); 2,29 (6H, s); 2,57

(5H, m); 2,89 (2H, m); 3,19 (2H, t); 4,50 (2H, t); 6,77 (1H, m); 7,13 (2H, m); 7,45 (5H, s); 7,67 (1H, s); 7,98 (1H, s); 10,5 (1H, s), citrato

Ejemplo 118:

5 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, diastereómero apolar

A una solución de la base libre del Ejemplo 127 (diastereómero apolar, 205 mg, 0,57 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se añadió, a TA bajo agitación y exclusión de humedad, una solución aproximadamente 1M de BBr₃ en diclorometano (3 ml, aprox. 3 mmol). Después de 10min apareció un precipitado. La preparación fue agitada 18h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se agitó 30min. El sólido ubicado en el límite de fases (156 mg) fue separado y se agitó en una mezcla de una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y metanol (2 ml) durante 3d. Se eliminó de la mezcla el etanol en evaporador rotativo y se extrajo el residuo acuoso con diclorometano (5x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas, secadas con MgSO₄ y entonces concentradas. El residuo obtenido en metanol (1 ml) fue recristalizado. Se obtuvo el Ejemplo 118 con un rendimiento de 62 mg (31%, punto de fusión: 227-235°C) como un sólido verde/beige.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,20-1,55 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,05-2,15-2,1 (m, 5H), 2,73-2,90 (m, 3H), 6,48 (dd, J = 8,49, 2,27 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,20 Hz, 4H), 8,40 (s, 1H), 10,22 (s, 1H)

25 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δppm 8,5, 27,1, 33,2, 35,5, 37,7, 58,0, 101,5, 102,7, 109,6, 110,9, 126,2, 126,4, 127,2, 129,5, 129,6, 139,7, 140,9, 149,9

Ejemplo 119:

2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, diastereómero polar

30 A una solución de la base libre del Ejemplo 128 (diastereoisómero polar, 340 mg, 0,94 mmol) en diclorometano seco (40 ml) se añadió, a TA bajo agitación y exclusión de humedad, una solución aproximadamente 1M de BBr₃ en

diclorometano (5 ml, aprox. 5 mmol). La preparación fue agitada 18h a TA. Para el procesamiento, se mezcló con agua (10 ml) y la mezcla obtenida se añadió a una disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml). La mezcla fue agitada 2h a TA, después se separó mediante frita de vidrio. Se separaron las fases del filtrado.

5 La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas, secadas con MgSO₄ y concentradas a continuación en evaporador rotativo. Mediante purificación por cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (10 g); EtOAc/EtOH 1:1 (100 ml)] pudo aislarse más producto (90 mg). Después de recristalización de las fracciones combinadas de
10 producto (metanol, 3 ml) se obtuvo el Ejemplo 119 con un rendimiento de 92 mg (28%, Punto de fusión: 164-169°C) como un sólido color ocre.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,35-1,52 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,94-2,05 (s, 6H), 2,28-2,45 (m, 5H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 2H), 6,37-6,41 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 7,46-7,71 (m, 5H), 8,40 (s,
15 1H), 9,99 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 8,4, 28,1, 30,9, 35,0, 37,4, 101,5, 103,2, 109,9, 110,7, 128,8, 129,2, 129,3, 129,4, 138,5, 149,96

Ejemplo 120:

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar
20

(±)-N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina

Se disolvió la cetona Ket-3 (462 mg, 2 mmol) junto con el indol Ind-43 (430 mg, 2 mmol) en diclorometano (25 ml). A continuación se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 338 mg, 2,25 mmol), tomando el precipitado un
25 color oscuro. La solución fue agitada 3d a TA. El curso la reacción fue controlado mediante DC. Para la separación de la cetona no transformada, se agitó la mezcla reactiva con agua (3x15 ml), cada vez durante 10min. Después de la separación de fases, se mezcló la fase orgánica con NaOH 1N (10 ml) y
30 se agitó 10min. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. Se obtuvieron 620 mg de

un aceite marrón, que fue separado por cromatografía [gel de sílice 60 (60 g); acetato de etilo/metanol (10:1; 500 ml)]. Se obtuvo la (±)-N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina con un rendimiento de 27% (233 mg) como un sólido incoloro y un punto de fusión de 74-75°C.

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar)

Se disolvió la (±)-N-[1-bencil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina (230 mg, 0,53 mmol), bajo calentamiento, en metanol (40 ml) y etanol (10 ml) y se mezcló, bajo argón, con Pd/C (5%, 100 mg). SE hidrogenó a 3 bar durante 4h a 40°C. A continuación se aspiró el catalizador con celite y se concentró el filtrado. El residuo sólido incoloro (227 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol (20:1; 400 ml); (4:1; 500 ml) (2:1; 300 ml)]. Se obtuvo la 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero polar) con un rendimiento de 175 mg (77%) como un sólido incoloro.

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió la 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (159 mg, 0,37 mmol), bajo calentamiento, en etanol (8 ml) y se mezcló con ácido cítrico (78 mg, 0,4 mmol), disuelto en etanol caliente (5 ml). Después de aprox. 30min empezó a aparecer un precipitado. La preparación fue agitada 2h y el precipitado se aspiró. El filtrado fue concentrado a la mitad y mezclado con dietil éter (10 ml). Después de agitar otras 2h a TA se pudo aspirar el material precipitado. Ambas fracciones fueron combinadas. El ejemplo 120 fue obtenido con un rendimiento de 66% (153 mg).

Ejemplo 121:

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-

il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 122:

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

5 (±)-N-[1-butil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-
N,N-dimetilamina

Se disolvió la cetona Ket-4 (513 mg, 2,6 mmol) junto con el indol Ind-43 (560 mg, 2,6 mmol) en diclorometano (30 ml). A continuación se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,26 ml, 439 mg, 2,86 mmol). La solución fue agitada
10 3d a TA. El curso de la reacción se controló mediante DC. Para la separación de las cetonas, se adicionó agua (15 ml) y la mezcla fue agitada vigorosamente 10min. Después de la separación de fases, se agitó la fase orgánica nuevamente con agua (15 ml). Este procedimiento se realizó un total de tres veces. A continuación se mezcló la fase orgánica con NaOH 1N (10 ml) y se
15 agitó 10min. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. Se obtuvieron 840 mg de un aceite marrón, que fue separado por cromatografía [gel de sílice 60 (60 g); acetato de etilo/metanol (10:1; 500 ml); (1:1; 500 ml)]. Se obtuvo la (±)-N-[1-
20 butil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina con un rendimiento de 31% (321 mg) como un aceite marrón claro.

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

Se disolvió la (±)-N-[1-butil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina (320 mg, 0,81 mmol) en etanol (50 ml) y se mezcló, bajo
25 argón, con Pd/C (5%, 140 mg). Se hidrogenó a 3 bar durante 1,5 h. A continuación se aspiró el catalizador con celite y el filtrado fue concentrado. El residuo sólido marrón claro (341 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol (1:1; 500 ml); (1:2; 300 ml)]. Se
30 obtuvo la 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-

il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 28 mg (9%) y el diastereoisómero polar con un rendimiento de 237 mg (74%), en cada caso como un sólido incoloro.

5 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Se disolvió la 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) (28 mg, 0,07 mmol) en etanol tibio (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (15 mg, 0,08 mmol) disuelto en etanol caliente (1 ml). La solución clara incolora fue agitada 24h y concentrada a
10 continuación hasta aprox. 0,5 ml. Después de la adición de dietil éter (5 ml), se agitó 1h a TA y luego se aspiró el precipitado. El ejemplo 121 fue obtenido con un rendimiento de 75% (31 mg) y un punto de fusión de 246-253°C.

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina, citrato (1 :1), diastereómero polar

15 Se disolvió la 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (230 mg, 0,58 mmol) en etanol tibio (15 ml) y se mezcló con ácido cítrico (122 mg, 0,64 mmol) disuelto en etanol caliente (2 ml). La solución clara incolora fue agitada 24h y concentrada a continuación hasta aprox. 0,5 ml. Después de la adición de dietil éter (5 ml),
20 se agitó 1h a TA y luego se aspiró el precipitado. Se obtuvo el ejemplo 122 con un rendimiento de 74% (252 mg) y un punto de fusión de 166-168°C.

Ejemplo 123:

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-
fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 124:

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-
fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-1-
fenilciclohex-3-enil]amina

Se disolvió la cetona Ket-10 (313 mg, 1,44 mmol) junto con el Ind-43 (310 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (15 ml). A continuación se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,144 ml, 1,6 mmol). Se agitó 3d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 1N (10 ml) y se agitó 5 10min. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas en vacío. Se obtuvieron 676 mg de un sólido marrón claro, que fue separado por cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol (10:1; 500 ml)]. Se obtuvieron 491 mg (82%) de (±)- 10 N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]-amina.

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

Se agitó la (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (350 mg, 0,84 mmol) con HBr/ácido acético glacial 15 (33% HBr, 18 ml) el tiempo necesario hasta disolución completa. A continuación se añadió a la preparación, a TA, estaño en polvo (0,98g, 8,4 mmol) en 30min y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 1,5h y para el procesamiento se concentró a continuación en evaporador rotativo hasta 20 sequedad. El residuo remanente fue basificado por adición de NaOH 5N (40 ml). La solución obtenida fue extraída con diclorometano (4x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas a continuación. El residuo (410 mg) fue separado por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/ciclohexano (1:1; 500 ml); acetato de 25 etilo/metanol (2:1; 450 ml)]. Se obtuvo la N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 132 mg (38%) como un sólido incoloro y un punto de fusión de 78-84°C. El diastereoisómero polar se obtuvo con un rendimiento de 151 mg (43%) como un sólido incoloro y un punto de fusión de 219-221°C.

30 N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvió la N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar) (132 mg, 0,317 mmol) en etanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (67 mg, 0,349 mmol) disuelto en etanol caliente (2 ml). Después de agitar 30min a TA, empezó a precipitar un sólido incoloro. Después de agitar 20h, éste se aspiró. Se obtuvo el Ejemplo 123 con un rendimiento de 52% (84 mg) y un punto de fusión de 209-211°C.

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió la N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (151 mg, 0,36 mmol) en etanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (77 mg, 0,4 mmol) disuelto en etanol caliente (2 ml). Después de agitar 20h a TA, se aspiró el sólido incoloro precipitado. Se obtuvo el Ejemplo 124 con un rendimiento de 50% (109 mg) y un punto de fusión de 198-199°C.

Ejemplo 125:

1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 126:

1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-N-[1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina

Se disolvió 5-metoxiescatol (Ind-9, 806 mg, 5 mmol) junto con la Ket-4 (985 mg, 5 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometano-sulfónico (0,65 ml, 7,5 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló con NaOH 2N (20 ml) y se agitó 20min a TA. Después de la separación de fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. Se obtuvo el producto bruto con un rendimiento de 1,69 g (99%) como un aceite amarillo y fue usado en la siguiente

reacción sin más purificación.

1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina
(diastereómero polar y apolar)

Se suspendió ($\pm$)-N-[1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-
5 N,N-dimetilamina (1,5g, 4,4 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml). A continuación se añadió a la preparación, a TA, Sn en polvo (2,6 g, 22 mmol) en 30min y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otras 24h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo
10 remanente fue basificado por la adición de NaOH 5N (100 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (1,5 g) fue purificado por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (70 g); EtOAc (400 ml), metanol (400 ml)].
15 Se obtuvo la 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 141 mg (10%) como un aceite marrón. El producto polar tuvo que ser purificado mediante una segunda cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); metanol (200 ml), MeCN/metanol/NH₄Cl 1M, 9:1:1 (250 ml)]. Se obtuvo con un rendimiento de 125
20 mg (8%) como un aceite amarillo.

1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
citrato (1:1), diastereómero apolar

Se disolvió 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexano-
25 amina (diastereómero apolar) (50 mg, 0,14 mmol) en isopropanol caliente (20 ml) y se mezcló con solución de ácido cítrico en isopropanol (28 mg, 0,14 mmol, 2 ml). La mezcla fue agitada 2h a temperatura ambiente. El sólido blanco fue aspirado. Se obtuvo el Ejemplo 125 con un rendimiento de 56 mg (71%) y un punto de fusión de 115-121°C.

1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
30 citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexano-
 amina (diastereómero polar) (125 mg, 0,36 mmol) en isopropanol caliente (30
 ml) y se mezcló con solución de ácido cítrico en isopropanol (70 mg, 0,36 mmol,
 2 ml). La mezcla fue agitada 2h a temperatura ambiente. El sólido precipitado
 5 fue aspirado. El ejemplo 126 fue obtenido con un rendimiento de 130 mg (65%)

Ejemplo 127:

4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,
 citrato (1:0,85), diastereómero apolar

Ejemplo 128:

10 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,
 citrato (4:3), diastereómero polar

4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
 (diastereómero polar y apolar)

La base libre del Ejemplo 29 (385 mg, 1,07 mmol) fue suspendida en HBr/ácido
 15 acético glacial (33% HBr, 15 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a
 TA, Sn en polvo (1,8 g, 15 mmol) en 30 min y poco a poco. Después de concluir
 la adición, se agitó la mezcla reactiva 30min a TA Se obtuvo así una solución
 clara. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se
 concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue
 20 basificado por la adición de NaOH 5N (60 ml). La mezcla acuosa obtenida fue
 extraída con diclorometano (4x20 ml), las fases orgánicas combinadas fueron
 lavadas con agua (50 ml), secadas con MgSO₄ y concentradas. El residuo
 obtenido (360 mg) fue hervido en metanol en ebullición (30 ml), no se disolvió
 toda la sustancia. La mezcla se llevó a TA y se introdujo en un refrigerador
 25 durante 17h para completar la cristalización. Se separó la 4-(5-metoxi-3-metil-
 1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (163 mg, 42%), diastereo.
 apolar) mediante filtración en forma de un sólido blanco con un punto de fusión
 de 156-163°C (en isopropanol). La lejía madre metanólica fue concentrada y
 purificada mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (10 g), EtOAc/
 30 EtOH 1:1 (150 ml)]. El diastereómero polar se obtuvo así con un rendimiento de
 82 mg (21%,) como un sólido blanco con un punto de fusión de 227-236°C .

4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,
citrato (1:0,85), diastereómero apolar

Se disolvió 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
amina (diastereómero apolar) (156 mg, 0,43 mmol), en calor de ebullición, en
5 isopropanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (82 mg, 0,43 mmol) disuelto
en isopropanol caliente (1 ml). Al enfriar apareció un precipitado. Para
completar la precipitación, la preparación se enfrió a 5°C (refrigerador) y se
mantuvo 17h a esta temperatura. El precipitado fue separado mediante frita de
10 vidrio y entonces secado. El Ejemplo 127 se obtuvo así con un rendimiento de
175 mg (75%) y un punto de fusión de 221-225°C.

4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,
citrato (4:3), diastereómero polar

Se disolvió 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
amina (diastereómero polar, 82 mg, 0,22 mmol), en calor de ebullición, en
15 isopropanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (41 mg, 0,22 mmol) disuelto
en isopropanol caliente (1 ml). Al enfriar apareció un precipitado. Para
completar la precipitación, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se
mantuvo 17h a esta temperatura. El precipitado fue separado mediante frita de
vidrio y entonces secado. El ejemplo 128 se obtuvo así con un rendimiento de
20 85 mg (85%) y un punto de fusión de 146-151°C.

Ejemplo 129:

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(1:1), diastereómero polar

Ejemplo 130:

25 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(2:1), diastereómero apolar

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
(diastereómero polar y apolar)

La base libre del Ejemplo 30 (280 mg, 0,81 mmol) fue disuelta en etanol (30 ml),

mezclada con el catalizador (Pd/carbono 5%, 200 mg) e hidrogenada durante 3h (muestra después de 1h: apenas había transformación) a TA y 3 bar de presión de hidrógeno. El residuo sólido obtenido después de separar el catalizador y eliminar el disolvente (270 mg) fue separado mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Se obtuvo la 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero apolar) con un rendimiento de 71 mg (25%), el diastereoisómero polar con un rendimiento de 145 mg (51%).

10 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
 (1:1), diastereómero polar

Se disolvió 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (isómero polar, 130 mg, 0,38 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y se mezcló con ácido cítrico (80 mg, 0,41 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y dejada en reposo durante 17h. El precipitado generado fue separado con frita de vidrio. El Ejemplo 129 se obtuvo con un rendimiento de 126 mg (61%, punto de fusión: 167-169°C).

 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
 (2:1), diastereómero apolar

20 Se disolvió la 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (isómero apolar, 68 mg, 0,20 mmol), en calor de ebullición, en metanol (30 ml) y se mezcló con ácido cítrico (60 mg, 0,31 mmol) disuelto en metanol caliente (5 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y dejada en reposo 17h. El precipitado generado fue separado mediante frita de vidrio. El ejemplo 130 se
25 obtuvo así con un rendimiento de 72 mg (63%, punto de fusión: 193-196°C).

Ejemplo 131:

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1),
diastereómero apolar

Ejemplo 132:

30 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1),

diastereómero polar

1-butyl-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
(diastereómero polar y apolar)

Se disolvió 3-metilindol (Ind-10, 524 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-4 (788
5 mg, 4 mmol) en diclorometano (30 ml) y se mezcló con ácido trifluorometano-
sulfónico (0,4 ml, 4,6 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. A
continuación se adicionó a la preparación trietilsilano (2 ml, 12,6 mmol). La
mezcla reactiva fue agitada 60h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la
mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 20 min.
10 Después de la separación las fases, se extrajo la fase acuosa con
diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados
con MgSO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,8 g),
que aún contenía compuestos de trietilsililo, fue purificado por cromatografía en
columna (eluyente: acetato de etilo). Se obtuvo la 1-butyl-N,N-dimetil-4-(3-metil-
15 1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (isómero apolar) con un rendimiento de 122 mg
(9%). El isómero polar con un rendimiento de 230 mg (18%).

1-butyl-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
(diastereómero polar)

Se preparó el Ejemplo 31 (base libre, 210 mg, 0,68 mg) con el catalizador (5%.
20 Pd/C, 100 mg) en metanol (50 ml) y se hidrogenó a TA y 3 bar de presión de
hidrógeno. Después un tiempo de reacción de 1h, no se observaba apenas
transformación. Después de 6h de hidratación a TA, ya no se pudo comprobar
educto. Para el procesamiento, se separó el catalizador mediante frita de vidrio
y se lavó con metanol (2x20 ml). Después de eliminar el disolvente, se obtuvo
25 un residuo de 198 mg. Un análisis NMR demostró que el producto bruto era 1-
butyl-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (isómero polar)
(Rendimiento 94%) en forma casi pura.

1-butyl-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1),
diastereómero apolar

30 Se disolvió la 1-butyl-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina

(diastereómero apolar, 102 mg, 0,33 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y se mezcló con ácido cítrico (62 mg, 0,32 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). La solución fue enfriada en refrigerador a 5°C y se dejó reposar 3h. El precipitado generado fue separado con frita de vidrio. El
 5 hemicitrato del isómero apolar, Ejemplo 131, se obtuvo con un rendimiento de 108 mg (80%, punto de fusión: 208-211°C).

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1),
 diastereómero polar

Se disolvió la 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
 10 (diastereómero polar, 200 mg, 0,63 mmol), con calor de ebullición, en isopropanol (2 ml) y se mezcló con ácido cítrico (120 mg, 0,63 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). Después de enfriar la solución, apareció un precipitado pegajoso, que se solidificó como un sólido vidrioso durante el secado en vacío. La sustancia fue absorbida en H₂O (6 ml) y triturada. El sólido
 15 generado fue separado mediante frita de vidrio. El citrato del isómero polar, Ejemplo 132, se obtuvo así con un rendimiento de 152 mg (59%, punto de fusión: 124-129°C).

Ejemplo 133:

1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
 20 citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 134:

1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
 citrato (1:1), diastereómero polar

1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina
 25 (diastereómero polar y apolar)

La base libre del Ejemplo 33 (210 mg, 0,567 mmol) fue disuelta en metanol (35 ml) y mezclada con paladio/carbono (5%; 90 mg). La mezcla reactiva fue hidrogenada durante 5h a 3 bar. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido (185 mg) fue separado mediante
 30 cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (250 ml),

acetato de etilo/metanol 4:1 (250 ml)]. Se obtuvo la 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero polar) con un rendimiento de 50% (105 mg) y un punto de fusión de 65-70°C. El diastereoisómero apolar fue aislado con un rendimiento de 26% (54 mg) junto con subproductos. Esta fracción se purificó una vez más mediante cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); triclorometano/metanol 40:1 (250 ml)]. El diastereoisómero apolar fue obtenido así con un rendimiento de 43 mg (20%) con trazas de impurezas y se usó así para la preparación del citrato.

10 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
 citrato (1:1), diastereómero apolar

Se disolvió 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (isómero apolar) (41 mg, 0,11 mmol, contaminada) a 60°C en etanol (7 ml) y se mezcló con una solución etanólica (3 ml) de ácido cítrico (24 mg, 0,12 mmol). Después de un tiempo de reacción de 2h a temperatura ambiente, se separó el sólido incoloro mediante filtración y se lavó con etanol (2 ml) y dietil éter (2 ml). El ejemplo 133 se obtuvo con un rendimiento de 48% (30 mg) y un punto de fusión de 237-242°C.

 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
 citrato (1:1), diastereómero polar

20 Se disolvió 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (isómero polar) (105 mg, 0,29 mmol) a 40°C en etanol (5 ml) y se mezcló con una solución etanólica (3 ml) de ácido cítrico (62 mg, 0,32 mmol). Después de un tiempo de reacción de 16h a temperatura ambiente, no había precipitado la sal. La mezcla reactiva fue concentrada. El residuo fue disuelto en etanol (1,5 ml). Después se adicionó dietil éter (20 ml). Después de 30min se separó el sólido incoloro mediante filtración y se lavó con dietil éter (2x3 ml). El citrato (Ejemplo 134) fue aislado con un rendimiento de 56% (91 mg).

Ejemplo 135:

30 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina
 clorhidrato, diastereómero polar

Se disolvió el Ejemplo 34 (337 mg, 1,0 mmol) en metanol (35 ml) y se mezcló con paladio/carbono (5%; 144 mg). La mezcla reactiva fue hidrogenada durante 4h a 3 bar. Debido a que no había transformación visible, se adicionó una vez más catalizador (Pd/C, 5%, 144 mg) y se hidrogenó 2h a 3 bar. Después 2h no se pudo comprobar educto. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido (297 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); metanol (600 ml)]. Se obtuvo la 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar) con un rendimiento de 62% (209 mg) y un punto de fusión de 257-263°C. No se obtuvo otro diastereoisómero. La 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar) (135 mg, 0,398 mmol) fue disuelta en triclorometano (15 ml) y metanol (10 ml) y mezclada con ácido clorhídrico 5N (0,16 ml, 0,8 mmol) en 2-propanol. La solución de color lila fue concentrada y mezclada con dietil éter (40 ml). Después de 30min se separó el clorhidrato mediante filtración y lavado con dietil éter (2x2 ml) como un sólido color lila. El Ejemplo 135 fue obtenido con un rendimiento de 56% (84 mg) y un punto de fusión de 274-276°C.

Ejemplo 136:

4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

El Ejemplo 35 (329 mg, 0.92 mmol) fue disuelto en metanol (100 ml) y mezclado con paladio/carbono (5%; 124 mg). La mezcla reactiva fue hidratada 5 h a 3 bar. Debido a que la transformación no estaba completa, se adicionó una vez más catalizador (40 mg) y se hidrató otras 16h. El catalizador fue separado con celite y el filtrado concentrado. El residuo sólido (306 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (45 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml), metanol (200 ml)]. Se obtuvo la 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereoisómero polar) con un rendimiento de 62% (205 mg). La 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (246 mg, 0,686 mmol) fue disuelta a 60°C en etanol (36 ml) y mezclada con una solución etanólica (3 ml) de ácido cítrico (146 mg, 0,76 mmol). Después de un tiempo de reacción de 16h a TA, se separó el sólido

incolore mediante filtración y se lavó con etanol (2 ml, 150 mg). El filtrado fue concentrado a 5 ml y mezclado con dietil éter (50 ml). Después de 30min se separó más sólido y se lavó con dietil éter (2x5 ml) (91 mg). Ambas fracciones fueron combinadas. El Ejemplo 136 se obtuvo con un rendimiento de 64% y un punto de fusión de 238-245°C.

Ejemplo 137:

2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 138:

2-(2-(4-{dimetilamino}-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato (2:1), diastereómero polar

(±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo

Se disolvió 2-(1H-indol-3-il)acetato de metilo (Ind-47, 757 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-10 (868 mg, 4 mmol) en diclorometano (80 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (540 µl, 6 mmol). La preparación fue agitada 16h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (50 ml) y se agitó 20min a TA. Después de la separación de fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,52 g) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo el (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo con un rendimiento de 936 mg (60%) como un sólido amarillo.

2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (diastereómero polar y apolar)

Se disolvió (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (936 mg, 2,4 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 30 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (2,88 g, 24 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otras 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y

se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado por la adición de NaOH 2N (100 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido
 5 (900 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (1.000 ml)]. Se obtuvo el 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (diastereómero apolar) con un rendimiento de 290 mg (31%), el diastereómero polar con un rendimiento de 200 mg (21%). Ambos productos eran aceites incoloros.

10 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvió el 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (diastereómero apolar) (290 mg, 0,74 mmol) en diclorometano caliente (150 ml) y se mezcló con ácido cítrico (143 mg, 0,74 mmol). La solución clara se
 15 dejó reposar 16h a 4°C. El sólido incoloro precipitado fue aspirado y secado. El Ejemplo 137 fue obtenido con un rendimiento de 250 mg (67%) y un punto de fusión de 226-229°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,52-1,73 (m, 4H), 2,12 (s, 2H), 2,43-2,75 (m, 4H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,71 (s,
 20 1H), 6,87-7,07 (m, 2H), 7,23-7,51 (m, 7H), 10,76 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 27,0, 29,5, 32,7, 34,7, 37,8, 43,2, 51,4, 56,0, 72,0, 102,0, 110,9, 117,5, 118,3, 120,1, 126,8, 127,5(s,1C), 128,0, 135,2, 141,4, 171,2, 172,1, 175,3

25 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato (2:1), diastereómero polar

Se disolvió el 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (diastereómero polar) (200 mg, 0,51 mmol) en diclorometano caliente (100 ml) y se mezcló con ácido cítrico (99 mg, 0,96 mmol). La solución clara se
 30 dejó reposar 16h a 4°C. El sólido incoloro precipitado fue aspirado y secado. El Ejemplo 138 fue obtenido con un rendimiento de 170 mg (57%) y un punto de fusión de 190-193°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,38-1,56 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,46-2,62 (m, 4H), 2,85-3,02 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,83-7,01 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 4H), 10,54 (s, 1H)

5 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 28,5, 29,4, 31,9, 35,3, 37,7, 44,2, 51,4, 64,4, 71,2, 102,2, 110,7, 117,4, 118,3, 120,1, 127,8, 127,9, 128,3, 128,6, 133,8, 135,0, 140,4, 171,2, 172,0, 176,8

Ejemplo 139:

10 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 140:

1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

15 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

Se disolvió el Ejemplo 36 (705 mg, 1,522 mmol) en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 35 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (1,808 g, 15,23 mmol) en 40min y poco a poco y la preparación se agitó otros 20min. A continuación se diluyó la mezcla con agua
20 (300 ml). La preparación fue agitada 1h a 5°C. El producto precipitó como bromhidrato. Éste fue eliminado por filtración y lavado con agua (2x5 ml). Al sólido color rosa húmedo (5,0 g) se adicionó NaOH 1N (50 ml). La mezcla fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y filtradas. Los componentes volátiles fueron eliminados
25 por completo. El aceite amarillo (630 mg) fue agitado con metanol (10 ml) durante 1h a 5°C. Precipitó la 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero apolar) como un sólido blanco. Éste fue aspirado y lavado con metanol (2x1 ml) (326 mg, 48%, punto de fusión: 120-126°C. El filtrado fue concentrado (165 mg aceite). Después de separación
30 mediante cromatografía de estas mezclas [gel de sílice 60 (20 g); cloroformo/metanol 40:1 (410 ml)] se obtuvo el diastereoisómero polar (95 mg, 15%) como

un aceite amarillo.

1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvió 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexano-
5 amina (diastereoisómero apolar, 285 mg, 0,641 mmol) en etanol caliente (12 ml)
y se mezcló con una solución también caliente de ácido cítrico etanólico (135
mg, 0,703 mmol, 2 ml). A continuación se agitó la mezcla durante una noche a
TA, luego fue filtrada y lavada con algo de etanol. El Ejemplo 139 fue obtenido
10 como un sólido blanco con un rendimiento del 99% (334 mg) y un punto de
fusión de 208-213°C.

1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina,
citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvieron la 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-
ciclohexanoamina (diastereómero polar) (92 mg, 0,215 mmol) y ácido cítrico (44
15 mg, 0,229 mmol) en etanol caliente (0,5 ml). A la solución clara se adicionó gota
a gota a temperatura ambiente y lentamente dietil éter (10 ml). La mezcla fue
agitada a temperatura ambiente durante una noche. Precipitó un sólido blanco,
que fue filtrado y lavado con dietil éter. El Ejemplo 140 fue obtenido con un
rendimiento del 66% (88 mg) y un punto de fusión de 110-115°C.

20 **Ejemplo 141:**

1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
(1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 142:

1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
25 (1:1), diastereómero polar

1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina
(diastereómero polar y apolar)

El Ejemplo 37 (750 mg, 1,64 mmol) fue disuelto en bromuro de hidrógeno/ácido

acético glacial (33% HBr, 40 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (1,950 g, 16,43 mmol) en 40min y poco a poco. La preparación se agitó otros 20min. A continuación se diluyó la mezcla con agua (300 ml). La preparación fue agitada 1h a 5°C. El producto precipitó como
 5 bromhidrato. Éste fue eliminado por filtración y lavado con agua (2x5 ml). Al sólido húmedo de color rosa (5,0 g) se adicionó NaOH 1N (50 ml). La mezcla fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y luego filtradas. Los componentes volátiles del filtrado fueron eliminados por completo en vacío. El sólido (615 mg) fue agitado
 10 con metanol (6 ml) durante una noche a TA. Precipitó la 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero apolar) como un sólido color beige. Éste fue eliminado por filtración y lavado con metanol (2x1 ml) y dietil éter (2x 1 ml) (277 mg). El filtrado fue concentrado (330 mg aceite). Después de separación mediante cromatografía de este aceite [gel de sílice 60
 15 (40 g); acetato de etilo (1.500 ml)] se obtuvieron cantidades adicionales del diastereómero apolar (61 mg, en total 49%, punto de fusión: 140-143°C) y del diastereoisómero polar (207 mg, 30%, aceite).

1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
 (1:1), diastereómero apolar

20 Se disolvió la 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero apolar) (304 mg, 0,719 mmol) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y etanol (2 ml) y se añadió una solución en etanol de ácido cítrico (145 mg, 0,755 mmol, 4 ml). La solución fue concentrada a aproximadamente 2 ml. El sólido fue aspirado y lavado con etanol (2x0,5 ml). El
 25 Ejemplo 141 se obtuvo así con un rendimiento de 72% (320 mg) como un sólido blanco y un punto de fusión de 214-217°C.

1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
 (1:1), diastereómero polar

Se disolvieron la 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina
 30 (diastereoisómero polar) (85 mg, 0,201 mmol) y ácido cítrico (43 mg, 0,224 mmol) en etanol (2 ml). A la solución clara se adicionó gota a gota, a TA y

lentamente, dietil éter (20 ml). La mezcla fue agitada a TA durante 1h. Precipitó un sólido color beige, que fue retirado por filtración y lavado con dietil éter (2x1 ml). El ejemplo 142 se obtuvo así con un rendimiento de 69% (76 mg) y un punto de fusión de 110-115°C.

5 **Ejemplo 143:**

1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 144:

10 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina clorhidrato (1:1), diastereómero polar

1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

El Ejemplo 38 (777 mg, 1,811 mmol) fue disuelto en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 40 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (2,150 g, 18,1 mmol) en 40min y poco a poco y la preparación se agitó 20min. A continuación, se diluyó la mezcla con agua (250 ml). La preparación fue agitada 1h a 5°C. El producto precipitó como bromhidrato. Éste fue retirado por filtración y lavado con agua (2x5 ml). Al sólido hímido color beige (5,0 g) se adicionó NaOH 1N (50 ml). La mezcla fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄, filtradas y se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo un aceite amarillo (650 mg). Después de separación de estas mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (1.100 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (540 ml)] se obtuvo 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar, 306 mg, 43%, punto de fusión: 155-165°C) y el diastereoisómero polar (163 mg, 23%, punto de fusión: 258-264°C) como sólidos blancos.

1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

30 Se disolvieron 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexano-

amina (diastereoisómero apolar) (277 mg, 0,702 mmol) y ácido cítrico (142 mg, 0,739 mmol) en etanol caliente (20 ml). Precipitó a temperatura ambiente un sólido. La mezcla se dejó reposar durante una noche a 5°C, luego se filtró y lavó con algo de etanol. El ejemplo 143 fue obtenido con un rendimiento de 72% (298 mg) y un punto de fusión de 228-232°C.

1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina clorhidrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvieron 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar) (135 mg, 0,342 mmol) y ácido cítrico (71 mg, 0,370 mmol) en etanol caliente (4 ml). A la solución clara se adicionó gota a gota, a TA y lentamente, dietil éter (26 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una noche. El sólido blanco fue retirado por filtración y lavado con dietil éter; se obtuvo con un rendimiento de 50% (101 mg) y un punto de fusión de 268-272°C. Este producto fue identificado como un clorhidrato.

Ejemplo 145:

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 146:

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

El Ejemplo 39 (438 mg, 1,133 mmol) fue disuelto en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 25 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (1,345 g, 11,330 mmol) en 40min y poco a poco y la preparación se agitó 20min. A continuación se diluyó la mezcla con agua (100 ml). La preparación fue agitada 1h a 5°C. El producto precipitó como bromhidrato. Éste fue retirado por filtración y lavado con agua (2,5 ml). Al sólido amarillo húmedo (4,0 g) se adicionó NaOH 1N (50 ml). La mezcla fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas

con Na₂SO₄ y filtradas. Los componentes volátiles fueron eliminados por completo. Se obtuvo un aceite (425 mg). Después de separación de estas mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (750 ml)] se obtuvo 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-
 5 N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero apolar, 210 mg, impuro) y el diastereoisómero polar (178 mg, 40%) como un aceite amarillo. El diastereoisómero apolar fue sometido a purificación adicional: Se mezcló con metanol caliente (6 ml) y se dejó reposar una noche a -10°C. El sólido incoloro precipitado (144 mg, 33%, punto de fusión: 72-78°C y 97-99°C) fue aspirado y
 10 lavado con metanol frío (2x0,5 ml).

4-{3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
 (1:1), diastereómero apolar

Se disolvió la 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar, 121 mg, 0,311 mmol) en etanol caliente (2 ml) y se
 15 mezcló con solución en etanol de ácido cítrico (63 mg, 0,328 mmol, 1 ml). La mezcla fue agitada 2h a TA. El sólido precipitado fue aspirado y lavado con dietil éter (2x1 ml). El ejemplo 145 fue obtenido con un rendimiento de 61% (111 mg) y un punto de fusión de 167-171°C.

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
 20 (1:1), diastereómero polar

Se disolvió la 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero polar, 157 mg, 0,404 mmol) en dietil éter (10 ml) y se mezcló con una solución en etanol de ácido cítrico (83 mg, 0,432 mmol, 0,5 ml). La
 25 mezcla fue agitada 2h a temperatura ambiente. El sólido precipitado fue aspirado y lavado con dietil éter (2x1 ml). El ejemplo 146 (sólido color beige) fue obtenido con un rendimiento de 55% (130 mg) y un punto de fusión de 90-95°C (HPLC-pureza aproximadamente 88%).

Ejemplo 147:

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,
 30 citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 148:

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-amina
(diastereómero polar y apolar)

Se disolvió el Ejemplo 40 (913 mg, 2,033 mmol) en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 46 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (2,415g, 20,344 mmol) en 40min y poco a poco y la preparación se agitó 20min. A continuación se diluyó la mezcla con agua (300 ml). La preparación fue agitada 1h a 5°C. El producto precipitó como bromhidrato. Éste fue retirado por filtración y lavado con agua (2x5 ml). Al sólido colora rosa húmedo (5,7 g) se adicionó NaOH 1N (50 ml). La mezcla fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄, filtradas y se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo un sólido amarillo (776 mg). Después de separación de estas mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol 20:1 (525 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (600 ml)] se obtuvo 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, diastereómero apolar (472 mg, contaminado) y el diastereoisómero polar (269 mg, 32%, punto de fusión: 195-198°C) como sólidos blancos. El diastereómero apolar fue sometido a purificación adicional: se mezcló con metanol (15 ml) y se agitó durante una noche, luego se filtró. El residuo fue lavado con metanol (3x1 ml). El sólido blanco fue obtenido con un rendimiento de 40% (336 mg) y un punto de fusión de 206-209°C.

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvieron 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-amina (diastereómero apolar) (294 mg, 0,706 mmol) y ácido cítrico (141 mg, 0,734 mmol) en etanol caliente (7 ml). Precipitó a temperatura ambiente un sólido. La mezcla fue agitada durante una noche a TA, luego filtrada y lavada

con algo de etanol. El Ejemplo 147 se obtuvo así con un rendimiento de 99% (355 mg) y un punto de fusión de 224-228°C, sólido blanco.

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

- 5 Se disolvieron 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar) (245 mg, 0,588 mmol) y ácido cítrico (122 mg, 0,635 mmol) en etanol caliente (2 ml). A la solución clara se adicionó gota a gota, a TA y lentamente, dietil éter (12 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una noche. El sólido blanco fue filtrado y lavado con dietil
- 10 éter. El Ejemplo 148 se obtuvo así con un rendimiento de 81% (290 mg) y un punto de fusión de 190-192°C.

Ejemplo 149:

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

15 **Ejemplo 150:**

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

- 20 Se disolvió el Ejemplo 41 (768 mg, 1,733 mmol) en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 40 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (2,060 g, 17,353 mmol) en 40min y poco a poco y la preparación se agitó 20min. A continuación se diluyó la mezcla con agua (100 ml). La preparación fue agitada 1h a 5°C. El producto precipitó como
- 25 bromhidrato. Éste fue retirado por filtración y lavado con agua (2x5 ml). Al sólido color beige húmedo (4,3 g) se adicionó NaOH 1N (50 ml). La mezcla fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación filtradas. Los componentes volátiles fueron eliminados por completo. Se obtuvo un aceite (619 mg). Después de
- 30 separación de estas mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato

de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol 20:1 (525 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (600 ml)] se obtuvo 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar) (186 mg, 26%, punto de fusión: 194-199°C) y el diastereoisómero polar (241 mg, 34%, punto de fusión: 205-209°C) como sólidos color beige.

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar (149)

Se disolvió 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar) (146 mg, 0,357 mmol) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y etanol (0.5 ml) y se mezcló con solución en etanol de ácido cítrico (73 mg, 0,380 mmol, 3,5 ml). La solución fue concentrada a aproximadamente 2 ml. El sólido precipitado fue aspirado y lavado con etanol (2x0,5 ml). El Ejemplo 149 fue obtenido con un rendimiento del 96% (174 mg) como un sólido blanco y un punto de fusión de 220-223°C

4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar (150)

Se disolvió 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (150 mg, 0,367 mmol) en diclorometano (10 ml) y se mezcló con una solución en etanol de ácido cítrico (77 mg, 0,401 mmol, 10 ml). La solución fue concentrada a aproximadamente 2 ml. El sólido precipitado fue aspirado y lavado con etanol (2x0,5 ml) y con dietil éter (2x0,5 ml). El Ejemplo 150 fue obtenido con un rendimiento del 74% (163 mg) y un punto de fusión de 140-143°C.

Ejemplo 151:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero apolar

Ejemplo 152:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero polar

(±)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina

A una solución de Ind-49 (2,17g, 10,4 mmol) y Ket-10 (2,70g, 12,5 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, ácido trifluorometanosulfónico (3,95 g, 2,30 ml, 26 mmol). La mezcla reactiva fue agitada 2d a temperatura ambiente y a continuación mezclada con sosa cáustica 0,5M (50 ml) y agitada 2h a temperatura ambiente. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con diclorometano (3x30 ml), las fases orgánicas combinadas secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (6,45 g) fue purificado mediante cromatografía flash (400 g, 20x7,6 cm) con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento ((±)-dimetil-[1-fenil-4-(3-piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil)amina): 949 mg (22%), aceite color beige.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,67-1,85 (m 2H); 1,99 (s, 2H); 2,09 (s, 6H); 2,57-2,77 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 6,23 (s, 1H); 6,85-6,90 (m, 2H); 6,99 (dt, 1H, J = 7,0 y 1,0 Hz); 7,14 (ddd, 1H, J = 7,4, 4,8 y 0,8 Hz); 7,18-7,40 (m, 5H); 7,45 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,55 (dt, 1H, J = 7,6 y 1,8 Hz); 8,45 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 10,76 (1H, s)

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero apolar (Ejemplo 151) y N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero polar (Ejemplo 152)

Se disolvió la (±)-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil)amina (200 mg, 0,49 mmol) mediante agitación durante 1h a temperatura ambiente en una solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. La solución fue mezclada a continuación, en 30min y poco a poco, con estaño en polvo (622 mg). La mezcla fue agitada a continuación durante una noche a temperatura ambiente. Se mezcló con etanol (10 ml) y concentró en vacío. El residuo, escasamente soluble, fue mezclado con sosa cáustica 5N (25 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con diclorometano (5x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (135 mg)

fue purificado por cromatografía flash (10 g, 20x2,1 cm) con cloroformo/metanol (4:1). Los diastereómeros apolar y polar pudieron ser separados y se obtuvieron como clorhidratos a causa del cloroformo usado. Con el fin de obtener la base libre, se adicionó en cada caso una disolución de bicarbonato sódico y se

5 extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 25 mg (12%), sólido amarillento, amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,46 (t, 2H, J = 13,0 Hz); 1,58 (d, 2H, J = 11,0 Hz); 2,01 (s, 6H); 2,11 (q, 2H, J = 12,5 Hz); 2,79 (d, 2H, J = 12,7 Hz); 3,04 (m, 1H); 4,16 (s, 10 2H); 6,86 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 6,96 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,06-7,16 (m, 2H); 7,22-7,43 (m, 7H); 7,59 (dt, 1H, J = 7,7 y 1,8 Hz); 8,44 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 10,77 (s, 1H)

Rendimiento (Ejemplo 152): 43 mg (21%), sólido blanco, punto de fusión: 205-210°C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,48 (t, 2H, J = 12,3 Hz); 1,65 (t, 4H, J = 12,1 Hz); 1,92 (s, 6H); 2,77 (d, 2H, J = 11,3 Hz); 3,03 (t, 1H, J = 11,8 Hz); 4,11 (s, 2H); 6,83 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,91 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 7,9 y 4,9 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,30 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 7,36-7,46 (m, 4H); 7,59 (dt, 1H, J = 7,6 y 1,8 Hz); 8,45 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 10,45 (s, 1H)

20 **Ejemplo 153:**

Ácido 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propiónico, clorhidrato, diastereómero polar

Ácido 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propiónico

Se disolvieron la cetona Ket-10 (1,9 g, 8,75 mmol) y el indol Ind-50 (1,66 g, 8,75 25 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 50 ml) y se agitó 16h a TA. A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (10,5 g, 87,5 mmol) en 2h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 48h a TA. Para su procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El producto bruto 30 obtenido pudo ser purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (300 g); MeOH (3.000 ml)]. El ácido 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]propiónico (diastereómero polar) fue así obtenido con un rendimiento

de 419 mg (12%) como un sólido blanco.

Ácido 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propiónico, clorhidrato, diastereómero polar (153)

Se disolvió el ácido 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]propiónico (diastereómero polar) (419 mg, 1,08 mmol) en acetato de etilo (50 ml). Se adicionó gota a gota a TA Me₃SiCl (276 µl, 1,16 mmol) y se agitó 16h. El disolvente fue eliminado en evaporador rotativo por destilación y se obtuvo el Ejemplo 153 (458 mg, PF. 242-245°C, 100%) como un sólido blanco.

Ejemplo 156:

10 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), 1 diastereómero

El Ejemplo 42 (956 mg, 2.57 mmol) fue disuelto en metanol (60 ml) y mezclado con Pd/C (5%, 300 mg) e hidratado a 3 bar durante 3h a 40°C bajo agitación. Para el procesamiento, se eliminó el catalizador con celite por filtración y se eliminó el metanol en vacío. Después de separación mediante cromatografía del residuo remanente (834 mg aceite amarillo) [gel de sílice 60 (70 g); ciclohexano/acetato de etilo 2:1 (450 ml), ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (1.000 ml), acetato de etilo (500 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (300 ml)] se obtuvo un sólido color beige (432 mg). Éste fue suspendido en acetato de etilo (3 ml), luego filtrado y lavado con acetato de etilo (3x0,5 ml). Se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles como un sólido color beige (208 mg, 22%, punto de fusión: 232-250°C). Se disolvieron la 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexano-amina (200 mg, 0,534 mmol) y ácido cítrico (105 mg, 0,547 mmol) en metanol caliente (6 ml). La solución clara fue concentrada en vacío. El residuo fue agitado con acetato de etilo (5 ml) durante una noche, luego filtrado y lavado con dietil éter (2x2 ml). El ejemplo 156 se obtuvo así con un rendimiento del 61% (185 mg) y un punto de fusión de 250-265°C (a 230°C sublima).

Ejemplo 157:

30 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, clorhidrato,

1 diastereómero

Ejemplo 158:

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(1:1), 1 diastereómero

- 5 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (1 diast.) y
1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina clorhidrato,
1 diastereómero (157)

Una solución del Ejemplo 43 (736 mg, 2,17 mmol) en metanol (50 ml) se mezcló con Pd/C (230 mg, 5%) e hidrató a 3 bar durante 3h a 40°C bajo agitación. Para el procesamiento, se eliminó el catalizador por filtración y el metanol en vacío. Después de separación mediante cromatografía del residuo remanente (769 mg aceite amarillo) [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo/metanol 100:1 (500 ml), acetato de etilo/metanol 20:1 (525 ml), acetato de etilo/metanol 10:1 (1.100 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (350 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (300 ml)] se obtuvo una mezcla amarilla de un aceite y un sólido (550 mg). Ésta fue suspendida en dietil éter (10 ml) y luego filtrada. El sólido separado por filtración fue lavado con dietil éter (2x2 ml) y recristalizado en isopropanol (6 ml). Se obtuvo el Ejemplo 157 como un sólido color beige (244 mg, 16%, punto de fusión: 258-272°C). El filtrado etéreo fue concentrado y el residuo recristalizado en ciclohexano (3 ml). Se obtuvo un sólido blanco (1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, 1 diastereómero, 78 mg, 8%, punto de fusión: 127-130°C). Se disolvieron 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)-ciclohexanoamina (1 diastereómero) (73 mg, 0,214 mmol) y ácido cítrico (43 mg, 0,224 mmol) en metanol caliente (5 ml). La solución clara fue concentrada en vacío. El residuo fue agitado con dietil éter (15 ml) durante una noche, luego fue filtrado y lavado con dietil éter (2x1 ml). El ejemplo 158 fue obtenido como un sólido blanco con un rendimiento de 71% (81 mg) y un punto de fusión de 83-90°C.

Ejemplo 159:

- 30 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 160:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(2:1), diastereómero polar

5 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
(diastereómero polar y apolar)

Se disolvió el Ejemplo 44 (1.057 mg, 2,948 mmol) en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 70 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, estaño en polvo (5,250 g, 44,2 mmol) en 1h y poco a poco y la preparación se agitó 1h. A continuación se diluyó la mezcla con
10 diclorometano (250 ml). Bajo enfriamiento se adicionó una disolución 3N de hidróxido sódico (750 ml). La preparación fue agitada 20min a TA. Después de la separación de fases, se extrajo fue la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados (976 mg, sólido color beige). Después de separación de estas
15 mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (550 ml), acetato de etilo/metanol 20:3 (575 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (1.200 ml), acetato de etilo/metanol 3:1 (400 ml)] se obtuvo la N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) (318 mg, 30%, punto de fusión: 177-181°C) y el diastereoisómero polar (267 mg, 25%,
20 punto de fusión: 211-215°C) como sólidos colo blanco y beige respectivamente.

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(2:1), diastereómero apolar (159)

Se disolvió N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) (155 mg, 0,430 mmol) en metanol caliente (80 ml) y se
25 mezcló con una solución de ácido cítrico en metanol (85 mg, 0,442 mmol, 5 ml). A continuación, se agitó la mezcla 2h a 0-5°C y luego se filtró. El Ejemplo 159 fue obtenido como un sólido blanco con un rendimiento de 77% (182 mg) y un punto de fusión de 243-249°C.

30 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
(2:1), diastereómero polar

Se disolvieron N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (248 mg, 0,688 mmol) y ácido cítrico (136 mg, 0,707 mmol) en metanol (5 ml). La solución clara fue concentrada en vacío. El residuo fue agitado con acetato de etilo (5 ml) 1h, luego filtrado y lavado con dietil éter.

- 5 El Ejemplo 160 fue obtenido como un sólido color beige con un rendimiento del 60% (187 mg) y un punto de fusión de 188-192°C.

Ejemplo 161:

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero apolar

- 10 Una solución de la olefina del Ejemplo 45 (335 mg, 0,769 mmol) en metanol (40 ml) fue mezclada con el catalizador (110 mg, 5% Pd/C) e hidratada a 3 bar durante 4h a 40°C bajo agitación. Para el procesamiento, se eliminó el catalizador por filtración y el metanol en vacío. Después de eliminar el residuo remanente por cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo/metanol (10:1, 550 ml), acetato de etilo/metanol (1:1, 450 ml), acetato de etilo/metanol (1:2, 480 ml), metanol (750 ml)] se obtuvo el diastereoisómero apolar (93 mg, 27%, punto de fusión: 233-237°C) y el diastereoisómero polar (150 mg, 44%, punto de fusión: 198-203°C) como sólidos blancos.

- Diastereómero apolar: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 1,10-1,35 (m, 4H), 1,72-1,95 (m, 4H), 2,22-2,48 (m, 7H), 2,67 (s, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,02-7,22 (m, 4H), 7,22-7,40 (m, 4H), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,48 (d, J = 7,81Hz, 1H), 8,33 (s, ancho, 1H), 8,39 (dd, j = 4,48, 1,48 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δppm: 25,1, 27,0, 32,3, 34,8, 36,4, 36,8, 37,0, 57,7 (ancho), 108,4, 110,6, 117,8, 118,9, 120,9, 124,1, 125,9, 127,9, 128,0, 130,9, 135,3, 138,9 (ancho), 140,2, 149,4, 151,2

- Diastereómero polar: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 1,16-1,45 (m, 1H), 1,45-1,69 (m, 5H), 1,69-1,87 (m, 2H), 2,22-2,50 (m, 6H), 2,50-2,72 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 4H), 2,96-3,10 (m, 2H), 7,00 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 5H), 7,50 (d, J = 7,51Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,79 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δppm: 25,5, 28,6, 31,8, 34,0, 36,27, 36,30, 37,8, 57,7, 108,9, 110,5, 117,9, 119,2, 121,1, 124,2, 126,0, 127,9, 128,0, 130,7, 135,2, 139,2, 139,9, 149,4, 151,2

El diastereómero apolar recién producido (70 mg, 0,160 mmol) fue disuelto en una mezcla de metanol (2 ml) y cloroformo (2 ml) y mezclado con ácido cítrico (33 mg, 0,172 mmol) disuelto en metanol (2 ml). La solución clara fue concentrada en vacío. El residuo fue disuelto en etanol caliente (4 ml). Se
 5 adicionó gota a gota a TA y lentamente acetato de etilo (4 ml) y dietil éter (4 ml) a la solución. El citrato deseado precipitó como un sólido blanco. La mezcla fue agitada otras 2h a TA, luego filtrada y lavada con dietil éter. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 81% (82 mg) y un punto de fusión de 150-155°C.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,10-1,32 (m, 4H), 1,71-1,90 (m, 2H),
 10 1,91-2,08 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 7H), 2,63 (dd, J = 35,78, 15,32 Hz, 4H), 2,72-2,83 (m, 4H), 2,84-2,94 (m, 0 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,19-7,46 (m, 7H), 8,28-8,36 (m, 2H), 10,3 (s, 1H)

Ejemplo 162:

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
 15 amina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvieron el diastereómero polar obtenido en el Ejemplo 161 (135 mg, 0,308 mmol) y ácido cítrico (60 mg, 0,312 mmol) en metanol (4 ml). La solución clara fue concentrada en vacío y el residuo disuelto en isopropanol caliente (10 ml). La mezcla fue agitada a 5° 2h. El citrato deseado precipitó como un sólido
 20 blanco, que fue filtrado y lavado con dietil éter. Se obtuvo el producto con un rendimiento del 61% (119 mg) y un punto de fusión de 122-150°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,04 (d, J = 6,10 Hz, 3H), 1,34-1,49 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,89-2,06 (m, 2H), 2,50 (m, bajo DMSO), 2,55 (dd, J = 32,28, 17,12 Hz, 4H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,95-3,06 (m,
 25 2H), 3,23 (S₁), 6,91-6,99 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,23-7,44 (m, 6H), 7,48 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,38 5 Hz₁ 2H), 10,74 (s, 1H)

Ejemplo 163:

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
 30 citrato (1:1), diastereómero apolar

Una solución de la olefina del Ejemplo 46 (390 mg, 0,971 mmol) en metanol (40

ml) fue mezclada con el catalizador (140 mg, 5% Pd/C) e hidratada a 3 bar durante 2h a 40°C bajo agitación. Para el procesamiento, se eliminó el catalizador por filtración y el metanol en vacío. Después de eliminación del residuo remanente por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo/metanol (5:1, 250 ml), acetato de etilo/metanol (1:1, 450 ml), metanol (1.800 ml)], se obtuvo el diastereoisómero apolar (89 mg, 23%, punto de fusión: 210-250°C, sublima a 200°C) y el diastereoisómero polar (221 mg, 56%, punto de fusión: 206-212°C) como sólidos blancos.

Diastereómero polar:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δppm: 0,75-0,92 (m, 3H), 0,97 (t, J = 6,88 Hz, 2H), 1,11-1,65 (m, 15H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,08-2,36 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 1H), 2,51-2,79 (m, 3H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,00-7,16 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 2H), 8,39 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 10,59 (s, ancho, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δppm 13,9, 23,4, 25,6, 26,1, 26,6, 29,7, 31,1, 34,2, 36,4, 37,2, 107,6, 111,5, 117,5, 118,4, 120,8, 124,4, 127,3, 135,9, 138,8 (ancho), 149,3, 151,5

Para la producción del citrato se disolvieron el diastereómero apolar recién obtenido (63 mg, 0,156 mmol) y ácido cítrico (31 mg, 0,161 mmol) en metanol caliente (20 ml). La solución clara fue concentrada en vacío y el residuo disuelto en etanol caliente (2 ml). A la solución se adicionó lentamente gota a gota a TA acetato de etilo (8 ml) y dietil éter (30 ml). El citrato deseado precipitó como un sólido blanco. La mezcla se agitó durante una noche a TA, luego se filtró y se lavó con dietil éter. Se obtuvo un polvo amarillo con un rendimiento del 61% (57 mg) y un punto de fusión de 184-187°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-O₆) H ppm: 0,87-1,04 (m, 3H), 1,28-1,47 (m, 4H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 3H), 1,93-2,08 (m, 3H), 2,14-2,34 (m, 3H), 2,42-2,58 (m), 2,61-2,80 (m), 2,82-2,93 (m), 6,88-6,97 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 1H), 8,36-8,46 (m, 2H), 11,14 (s, 1H)

30 Ejemplo 164:

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1) : diastereómero polar

Se disolvieron el diastereómero polar (234 mg, 0,580 mmol) obtenido en el Ejemplo 163 y ácido cítrico (113 mg, 0,588 mmol) en metanol caliente (20 ml). La solución clara fue concentrada en vacío y el residuo disuelto en etanol caliente (4 ml). A la solución se adicionó gota a gota a TA y lentamente acetato de etilo (6 ml) y dietil éter (20 ml). La mezcla se agitó a TA una noche. El citrato precipitó como un polvo amarillo, que fue filtrado y lavado con dietil éter. El producto fue obtenido con un rendimiento del 76% (261 mg) y un punto de fusión de 97-103°C.

Ejemplo 165:

10 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:4), diastereómero apolar

Se disolvió el Ejemplo 47 (400 mg, 0,95 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 25 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1,126 g, 9,49 mmol) en 40min poco a poco. Debido a que la transformación no era completa según DC, se adicionó más Sn en polvo (0,57 g, 4,8 mmol) y la preparación se agitó otra 1h. A continuación se diluyó la mezcla con diclorometano (250 ml). Luego se adicionó NaOH 3N (280 ml) lentamente bajo enfriamiento, de manera que la temperatura no rebasó 25°C. La mezcla fue agitada 20min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄, filtradas y se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo un sólido amarillo (369 mg). Después de separación de estas mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); cloroformo/metanol (50:1, 250 ml), cloroformo/metanol (25:1, 250 ml), acetato de etilo/metanol (10:1, 250 ml), acetato de etilo/metanol (5:1, 280 ml), acetato de etilo/metanol (10:3, 300 ml), acetato de etilo/metanol (5:2, 320 ml)] se obtuvo el diastereoisómero apolar (148 mg, 37%, punto de fusión: 267-270°C) y el diastereoisómero polar (81 mg, 20%, punto de fusión: 228-232°C) como sólidos blancos.

30 Diastereómero apolar:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 0,02 ml 20% DCl en D₂O) δppm: 1,51 (d, J = 12,14 Hz, 2H), 1,75-2,05 (m, 2H), 2,25-2,69 (m, 9H), 2,86-3,33 (m, 6H), 6,83-

7,13 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,38-7,63 (m, 4H), 7,63-7,81 (m, 2H), 7,90 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,18 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆ + 0,02 ml 20% DCI en D₂O) δppm: 24,4, 26,7, 30,9, 32,1, 36,3, 37,1, 38,1, 66,5, 107,0, 110,6, 117,9, 118,3, 120,6, 127,1, 127,6, 128,6, 128,7, 129,7, 134,1, 135,2, 140,4, 140,5, 163,4

Diastereómero polar:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 0,02 ml 20% DCI en D₂O) Z ppm: 1,29-1,51 (m, 2H), 1,51-1,71 (m, 2H), 2,09-2,31 (m, 2H), 2,31-2,59 (m, 7H), 2,66-2,86 (m, 1H), 2,86-3,23 (m, 5H), 6,78-7,05 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 1H), 7,28-7,47 (m, 1H), 7,47-7,65 (m, 3H), 7,65-7,81 (m, 2H), 7,81-7,99 (m, 2H), 8,82 (d, J = 4,83 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-O₆ + 0,02 ml 20% DCI en D₂O) δ ppm: 24,4, 28,6, 30,4, 34,8, 36,8, 37,2, 38,9, 68,5, 107,2, 110,8, 117,6, 118,3, 120,4, 127,3, 127,6, 129,2, 129,6, 130,4, 135,1, 138,7, 140,5, 163,2

Para la producción del citrato deseado, se disolvió el diastereómero apolar recién obtenido (122 mg, 0,288 mmol) y ácido cítrico (57 mg, 0.297 mmol) en metanol (200 ml) bajo calentamiento. La solución fue concentrada a 10 ml y se dejó reposar durante una noche a 5°C. El citrato precipitado fue aspirado y lavado con metanol (2x0,5 ml). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 86% (153 mg) y un punto de fusión de 198-203°C y 273-278°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,26-1,45 (m, 2H), 1,45-1,67 (m, 2H), 1,87-2,26 (m, 9H), 2,65 (dd, J = 30,24, 15,31Hz, 4H), 2,77-2,92 (m, 4H), 2,92-3,04 (m, 2H), 6,88-7,05 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,36-7,54 (m, 5H), 8,39 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 10,51 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 25,1, 27,2, 32,6, 34,7, 36,0, 37,8, 43,1, 72,0, 107,6, 110,8, 117,4, 118,0, 119,9, 124,1, 126,9, 127,5, 127,8, 135,4, 140,2, 149,1, 150,8, 166,8, 171,2, 175,2

Ejemplo 166:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

Se disolvieron el diastereómero polar producido según el Ejemplo 165 (58 mg, 0,137 mmol) y ácido cítrico (28 mg, 0,146 mmol) en metanol (80 ml) bajo calentamiento. La solución fue concentrada a 10 ml y se dejó reposar una

noche a 5°C. El citrato precipitado fue aspirado y lavado con metanol (2x0,5 ml). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 65% (55 mg) y un punto de fusión de 223-225°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28-1,58 (m, 3H), 1,60-1,82 (m, 1H),
 5 2,05-2,29 (m, 3H), 2,42-2,62 (m), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 2H), 6,84-6,99 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 3H), 7,33-7,60 (m, 6H), 8,42 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 10,33 (s, 1H)

Ejemplo 167:

10 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-54, 0,850 g, 3,08 mmol) y la cetona (Ket-10, 668 mg, 3,08 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,82 ml, 9,24 mmol). La preparación fue agitada una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición
 15 de NaOH 1N (15 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó otros 60min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento 777 mg (53%), sólido poroso.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,74 (1H, m), 2,12 (8H, m), 2,37 (2H, m), 2,56 (1H, m), 2,98 (2H, t), 3,18 (2H, t), 3,49 (3H, s), 6,08 (1H, s), 6,88 (1H, t), 7,01 (1H, m), 7,22 (6H, m), 7,44 (4H, m), 7,61 (1H, d), 10,66 (1H, s)

N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1) : diastereómero apolar

25 A una solución de la olefina recién producida (770 mg, 1,62 mmol) en HBr/ácido acético glacial (40 ml) se adicionó, en 30min, estaño (1,92 g) y se agitó 5h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las
 30 fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía

flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1→1:1). Rendimiento 223 mg (29%), diastereómero apolar; 176 mg (23%) diastereómero polar. El diastereómero apolar obtenido (200 mg, 0,42 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (80 mg, 0,42 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después
 5 de reposar 2h en un refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 152 mg (54%), Punto de fusión 171-172°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 1,48 (4H, m), 2,18 (8H, m), 2,72 (7H, m), 3,16 (4H, m), 3,52 (3H, s), 6,98 (2H, m), 7,01 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,44 (9H, m), 10,67 (1H, s), citrato (etanol)

10 **Ejemplo 168:**

N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido en el Ejemplo 167 (168 mg, 0,35 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico
 15 (68 mg, 0,35 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de mezclar con dietil éter y reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 87 mg (37%); Punto de fusión: >270°C (descomposición).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,35 (2H, m); 1,54 (2H, m); 2,00 (2H, m); 2,37 (6H; s); 2,61 (2H, m); 2,83 (4H, m); 3,14 (4H, m); 3,53 (3H, s); 6,88 (3H, m); 7,19 (3H, m);
 20 7,49 (7H, m); 10,36 (1H, s), citrato: (etanol)

Ejemplo 169:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol

Se disolvieron 3-(2-piridin-2-il-etil)-1H-indol (Ind-55, 444 mg, 2,0 mmol) y la
 25 cetona (Ket-10, 434 mg, 2,0 mmol) en diclorometano abs. (20 ml) y se mezcló rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,54 ml, 6,0 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó
 30 otros 30min, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente se purificó

mediante cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 320 mg (38%), sólido poroso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,75 (2H, m); 2,12 (8H, m); 2,40-2,69 (3H, m); 2,90 (2H, m); 3,06 (2H, m); 6,15 (1H, bs); 6,89 (1H, m); 6,98 (1H, m); 7,09 (1H, m); 7,22 (5H, m); 7,39 (1H, m); 7,49 (2H, m); 7,64 (1H, m); 8,52 (1H, m); 10,58 (1H, s)

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (300 mg, 0,71 mmol) en HBr/ácido acético glacial (15 ml) se adicionó, en 20min, estaño (0,9 g) y se agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (20 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1 $\rightarrow$ 4:1). Rendimiento: 141 mg (47%), diastereómero apolar; 58 mg (19%) diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (116 mg, 0,27 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (53 mg, 0,27 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 120 mg (71%); Punto de fusión: 139-140°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,42 (2H, m); 1,56 (2H, m); 2,01 (2H, m); 2,15 (6H, s); 2,64-2,77 (6H, m); 3,04 (2H, t); 3,45 (2H, t); 6,93 (2H, m); 7,14 (2H, m); 7,42 (6H, s); 7,62 (1H, m); 8,49 (1H, m); 10,49 (1H, s); citrato: (etanol)

Ejemplo 170:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido en el Ejemplo 169 (58 mg, 0,14 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (27 mg, 0,14 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 40 mg (47%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (2H, m); 1,58 (2H, m); 1,88 (2H, m); 2,41 (6H, m); 2,54-2,66 (4H, m); 2,76 (1H, m); 2,99 (6H, m); 6,87 (2H, m); 7,04-7,23 (3H, m); 7,41 (1H, m); 7,61 (6H, m); 10,30 (1H, s), citrato: (etanol), sólido poroso

Ejemplo 171:

5 Ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato, 1 diastereómero

Ác. 4-[2-(4-bencil-4-dimetilaminaociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butanoico

Se disolvió ácido 4-(1H-indol-3-il)butanoico (Ind-56, 813 mg, 4 mmol) junto con la cetona Ket-3 (926 mg, 4 mmol) en diclorometano (80 ml) y se mezcló con
10 ácido trifluorometanosulfónico (540 µl, 6 mmol). La preparación fue agitada 48h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con H₂O (20 ml) y se agitó 20min a TA. Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto
15 obtenido (1.39 g) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (1.000 ml)]. Se obtuvo el ácido 4-[2-(4-bencil-4-dimetilaminaociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butanoico con un rendimiento de 1,35 g (81%) en forma de espuma amarilla.

20 Ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, 1 diastereómero

El ácido 4-[2-(4-bencil-4-dimetilaminaociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butanoico (300 mg, 0,7 mmol) fue mezclado, en metanol abs. (30 ml), con paladio como catalizador (Pd/C, 5%, 120 mg) e hidratado 6h a TA (presión de hidrógeno: 3 bar). El catalizador fue eliminado con frita de vidrio, provisto de una capa de
25 celite de 1 cm de altura. Se lavó a fondo con metanol (500 ml). El disolvente fue eliminado en vacío por destilación. Se obtuvo el ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico con un rendimiento de 260 mg (86%) como un sólido amarillo (uno de dos diastereoisómeros posibles).

30 Ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato, 1 diastereómero (171)

Se disolvió el ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico (260 mg, 0,6 mmol) en acetato de etilo (50 ml). A TA se adicionó Me₃SiCl (153 µl, 1,2 mmol) gota a gota y se agitó 1h. apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y
 5 secado. Se obtuvo el Ejemplo 171 (197 mg, PF. 90-93°C, 70%) como un sólido blanco (pureza < 95%).

Ejemplo 172:

Ácido 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato, 1 diastereómero

10 Ác. (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butanoico

Se disolvió ácido 4-(indol-3-il)butírico (Ind-56, 1,626 g, 8 mmol) junto con la cetona Ket-10 (1,736 g, 8 mmol) en diclorometano (160 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (1,08 ml, 12 mmol). La preparación fue agitada 16h a TA. Para el procesamiento, se agitó la mezcla reactiva con H₂O (40 ml) y
 15 durante otros 20min a TA. Después de la separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (2 g) pudo purificarse por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (1.000 ml)]. Se obtuvo el ácido (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butnoico con un rendimiento de
 20 500 mg (15%) como un sólido amarillo.

Ácido 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butanoico (1 diastereómero)

Se mezcló ácido (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butanoico (500 mg, 1,2 mmol), en metanol abs. (50 ml), con paladio como catalizador (Pd/C, 5%, 200 mg) y se hidrató 6h a TA (presión de hidrógeno: 3 bar). El catalizador fue eliminado con fita de vidrio, provista de una capa de celite de 1 cm de altura. Se lavó a fondo con metanol (500 ml). El disolvente fue eliminado en vacío por destilación. El ácido 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butanoico fue obtenido con un rendimiento de 340
 30

mg (68%) como un sólido blanco (uno de dos diastereoisómeros posibles).

Ácido 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato, 1 diastereómero

El ácido 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butanoico (340 mg, 0,81 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (50 ml). A TA se adicionó luego Me₃SiCl (207 µl, 1,62 mmol) gota a gota y se agitó 16h. El disolvente fue eliminado en evaporador rotativo por destilación. El Ejemplo 172 (370 mg, PF. 227-230°C, 100%) era un sólido color beige.

Ejemplo 173:

4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butan-1-ol, clorhidrato, diastereómero apolar

(±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol

Se disolvió 4-(1H-indol-3-il)butan-1-ol (Ind-57) (797 mg, 4,21 mmol) junto con la cetona Ket-10 (914 mg, 4,21 mmol) en diclorometano (80 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (540 µl, 6 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 5N (30 ml) y se agitó otros 20min a TA. Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (2 g) pudo purificarse por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (1.000 ml)]. El (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol fue obtenido con un rendimiento de 600 mg (37%) como una espuma blanca.

4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol (diastereómero apolar)

El (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol (600 mg, 1,54 mmol) fue disuelto en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1,81g, 15,4 mmol) en 2h poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva

otras 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado por la adición de NaOH 5N (40 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron
 5 secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (500 ml)]. El 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol (diastereómero apolar) fue obtenido con un rendimiento de 173 mg (29%) como un sólido blanco.

10 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butan-1-ol,
 clorhidrato, diastereómero apolar

Se disolvió el 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol (diastereómero apolar) (170 mg, 0,43 mmol) en acetato de etilo (50 ml). A TA se
 15 adicionó luego Me₃SiCl (108 µl, 0,86 mmol) gota a gota y se agitó 1h. Apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El ejemplo 173 (170 mg, PF. 223-226°C, 91%) fue obtenido como un sólido blanco.

Ejemplo 174:

20 Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo,
 clorhidrato, diastereómero apolar

Ejemplo 175:

Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo,
 clorhidrato, diastereómero polar

25 Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo
 (diastereómero polar y apolar)

La cetona Ket-3 (463 mg, 2 mmol) y el indol Ind-57 (379 mg, 2 mmol) fueron disueltos en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 2 ml) y agitados 24h a TA. A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (2,4 g, 20 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva
 30 otras 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y

se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue neutralizado por la adición de NaHCO_3 sólido y se mezcló con H_2O (40 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido (800 mg) pudo purificarse por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo el acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (producto apolar) con un rendimiento de 120 mg (13%) en forma de sólido amarillo. El diastereómero polar fue obtenido con un rendimiento de 87 mg (10%) como un sólido blanco.

Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero apolar

El acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero apolar) (120 mg, 0,27 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (10 ml) y se adicionó gota a gota, a TA, Me_3SiCl (68 μl , 0,54 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El ejemplo 174 (117 mg, PF. 187-191°C, 90%) se obtuvo como un sólido blanco.

Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero polar (175)

El acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero polar) (87 mg, 0,19 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (7 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me_3SiCl (49 μl , 0,39 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El ejemplo 175 (85 mg, PF. 194-197°C, 90%) era un sólido blanco.

Ejemplo 176:

Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero polar

Ejemplo 177:

Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero apolar

Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero polar y apolar)

5 La cetona Ket-4 (395 mg, 2 mmol) y el indol Ind-57 (379 mg, 2 mmol) fueron disueltos en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 2 ml) y agitados 24h a TA. A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (2,4 g, 20 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva
10 otras 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue neutralizado mediante la adición de NaHCO₃ sólido y se mezcló con 40 ml de H₂O. La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido pudo purificarse por cromatografía en
15 columna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (500 ml)]. El acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero apolar) fue obtenido con un rendimiento de 206 mg (25%) como un sólido blanco. El diastereómero polar fue obtenido con un rendimiento de 124 mg (15%) como un sólido blanco.

20 Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero polar (176)

Se disolvió acetato de 4-[2-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-1H-indol-3-il]butilo (diastereómero polar) (124 mg, 0,3 mmol) en acetato de etilo (50 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (76 µl, 0,39 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo
25 (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 176 (100 mg, PF. 173-176°C, 74%) se obtuvo como un sólido blanco.

Aetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero apolar (177)

30 Se disolvió el acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero apolar) (206 mg, 0,5 mmol) en acetato de etilo (50 ml). A

TA se adicionó luego gota a gota Me_3SiCl (126 μl , 1 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 177 (150 mg, PF. 128-131°C, 67%) fue obtenido como un sólido blanco.

5 **Ejemplo 178:**

Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero apolar

Ejemplo 179:

10 Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero polar

Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero polar y apolar)

La cetona Ket-10 (434 mg, 2 mmol) y el indol Ind-57 (379 mg, 2 mmol) fueron disueltos en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 1,75 ml) y agitados 24h a TA. A continuación se adicionó a la preparación a TA Sn en polvo (2,4 g, 20 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otras 16h a TA. Para el procesamiento se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue neutralizado mediante adición de NaHCO_3 sólido y se mezcló con 40 ml H_2O . La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 y concentradas. El producto bruto obtenido (865 mg) pudo ser purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (800 ml)]. El acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero apolar) fue obtenido con un rendimiento de 234 mg (27%) como un sólido blanco. El diastereómero polar fue obtenido con un rendimiento de 112 mg (13%) como un sólido blanco.

Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero apolar

30 Se disolvió el acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-

il)butilo (diastereómero apolar) (234 mg, 0,54 mmol) en acetato de etilo (50 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me_3SiCl (136 μl , 1,08 mmol). La mezcla fue agitada 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y secado. El Ejemplo 178 (155 mg, PF. 238-241°C, 61%, NMR-pureza < 95%) fue obtenido como un sólido blanco.

Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato, diastereómero polar

Se disolvió el acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo (diastereómero polar) (112 mg, 0,26 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me_3SiCl (65 μl , 0,52 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y secado. El ejemplo 179 (97 mg, PF. 165-169°C, 80%) era un sólido blanco.

Ejemplo 180:

3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato (1:1), diastereómero apolar

La base libre del ejemplo 48 (300 mg, 0,77 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (906 mg, 7,7 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva otras 16h a TA. Para el procesamiento se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante adición de NaOH 2N (40 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido (250 mg) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (20 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo 3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) con un rendimiento de 129 mg (43%) como un aceite incoloro. El diastereómero apolar (129 mg, 0,33 mmol) fue disuelto, con calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y mezclado con ácido cítrico (64 mg, 0,33 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml). La solución fue enfriada en refrigerador a 5°C y

se dejó reposar 16h. El precipitado blanco generado fue separado mediante frita de vidrio. El Ejemplo 180 fue obtenido con un rendimiento de 100 mg (52%, Punto de fusión: 82-85°C).

Ejemplo 181:

- 5 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
clorhidrato, diastereómero polar

Ejemplo 182:

3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
lorhidrato, diastereómero apolar

- 10 La base libre del Ejemplo 49 (300 mg, 0,85 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1 g, 8,5 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta
15 sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 2N (80 ml). La mezcla acuosa obtenida se extrajo con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido (300 mg) fue purificado por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (20 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo el
20 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) con un rendimiento de 111 mg (37%) como un aceite incoloro. El producto polar fue obtenido con un rendimiento de 54 mg (18%) como un aceite incoloro.

- 25 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol
clorhidrato, diastereómero polar

- Se disolvió 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero polar) (54 mg, 0,15 mmol) e disuelto en acetato de etilo (5 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (38 µl, 0,3 mmol) y se agitó 1h. Apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato
30 de etilo (2x3 ml) y a continuación secado. Se obtuvo el Ejemplo 181 (57 mg, PF.

128-132°C, 95%) como un sólido blanco.

3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol
clorhidrato, diastereómero apolar

Se disolvió 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol
(diastereómero apolar) (110 mg, 0,25 mmol) en acetato de etilo (10 ml). A TA se
adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (63 µl, 0,5 mmol) y se agitó 1h. Apareció un
precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5
ml) y a continuación secado. Se obtuvo el Ejemplo 182 (104 mg, PF. 218-
222°C, 85%) como un sólido blanco.

Ejemplo 183:

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
clorhidrato, diastereómero polar

Ejemplo 184:

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
clorhidrato, diastereómero apolar

(±)-3-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]propan-1-ol

El indol Ind-16 (701 mg, 4 mmol) se disolvió junto con la cetona Ket-10 (868 mg,
4 mmol) en diclorometano (80 ml) y se mezcló con ácido
trifluorometanosulfónico (540 µl, 6 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA.
Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 5N (30 ml) y se
agitó 20min a TA. Después de la separación de las fases orgánicas, se extrajo
la fase acuosa con diclorometano (3x30 ml). Los extractos orgánicos
combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El
producto bruto obtenido (1,55 g) pudo purificarse mediante cromatografía en
columna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo (±)-3-[2-(4-
dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]propan-1-ol con un rendimiento
de 985 mg (66%) como un sólido blanco.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol
(diastereómero polar y apolar)

Se disolvió ($\pm$)-3-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]propan-1-ol (500 mg, 1,335 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1,57g, 13,35 mmol) en 2h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 5N (40 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (600 ml)]. Se obtuvo el 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) con un rendimiento de 160 mg (32%) como un sólido blanco. El diastereómero polar fue obtenido con un rendimiento de 130 mg (26%) como un sólido blanco.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato, diastereómero polar (Ejemplo 183)

Se disolvió el 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero polar) (130 mg, 0,35 mmol) en acetato de etilo (15 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (88 μ l, 0,7 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 183 (125 mg, PF. 210-214°C, 87%, NMR-pureza < 95%) era un sólido blanco.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato, diastereómero apolar (Ejemplo 184)

Se disolvió 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) (160 mg, 0,43 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (108 μ l, 0,86 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 184 (159 mg, PF. 248-250°C, 90%, NMR-pureza < 95%) precipitó como un sólido blanco.

Ejemplo 185:

Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo, clorhidrato, diastereómero polar

Ejemplo 186:

5 Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo, clorhidrato, diastereómero apolar

Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo (diastereómero polar y apolar)

La cetona Ket-10 (434 mg, 2 mmol) y el indol Ind-16 (350 mg, 2 mmol) fueron disueltos en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 2 ml) y agitados 24h a TA. A continuación se adicionó a la preparación a TA Sn en polvo (2,4 g, 20 mmol) en 1h y poco a poco. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 16h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (10 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue neutralizado mediante la adición de NaHCO₃ sólido y mezclado con 40 ml de H₂O. La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido (640 mg) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice G (50 g); MeOH (600 ml)]. Se obtuvo el acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo (diastereómero apolar) con un rendimiento de 190 mg (25%) como un sólido blanco. El diastereómero polar fue obtenido con un rendimiento de 60 mg (8%) como un sólido blanco.

25 Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo, clorhidrato, diastereómero polar (Ejemplo 185)

Se disolvió acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo (diastereómero polar) (60 mg, 0,16 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (40 µl, 0,32 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (1x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 185 (55 mg, PF. 229-232°C,

84%) era un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,40-1,59 (m, 2H), 1,71-1,87 (m, 3H), 1,87-2,02 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,19-2,33 (m, 2H), 2,44 (d, J = 4,73, 6H), 2,58-2,70 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,09 (d, J = 12,32 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,36, 6,36 Hz, 2H), 6,81-6,98 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,52-7,65 (3H), 7,70-7,81 (m, 2H), 10,40 (s, 1H), 11,20-11,31 (m, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm 19,7, 20,9, 28,6, 29,3, 30,4, 34,8, 37,0, 63,1, 68,3, 108,1, 110,7, 117,4, 118,0, 120,0, 127,7, 129,0, 129,4, 129,6, 130,4, 135,3, 138,4, 170,4

- 10 Acetato de 3-(2-{4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo, clorhidrato, diastereómero apolar

Se disolvió acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo (diastereómero apolar) (190 mg, 0,51 mmol) en acetato de etilo (50 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (128 µl, 1,02 mmol). La mezcla se agito 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 186 (120 mg, PF. 217-220°C, 58%) era un sólido blanco .

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,68-2,03-(m, 10H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 6H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,50, 6,50 Hz, 2H), 6,87-7,06 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,80, 1H) 7,48-7,60 (m, 3H), 7,67-7,82-(m, 2H)₁ 10,00 (s, 1H), 11,34 (s, 1H)

Ejemplo 187:

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona

- 25 El indol (Ind-61, 3,00 g, 12,4 mmol) y la aminocetona (Ket-10, 2,70 g, 12,4 mmol) se disolvieron en diclorometano (160 ml), se adicionó ácido trifluorometanoico (3,0 ml) y se agitó durante una noche a TA. La preparación fue mezclada con NaOH 3,5N (50 ml), la fase acuosa separada, extraída con CH₂Cl₂ (dos veces 140 ml), la fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄) y concentradas en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con MeOH/acetato (1:1). Rendimiento: 3,30 g (57%).
- 30

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,68 (2H, m); 2,18 (8H, m); 2,62 (6H, m); 2,85 (2H, t); 3,47 (2H, t); 6,30 (1H, s); 6,96 (2H, m); 7,21 (4H, m); 7,46 (2H, m); 10,69 (1H, bs)

1-{2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil}pirrolidin-2,5-diona, diastereómero apolar

- 5 La olefina recién producida (1,50 g, 3,00 mmol) fue disuelta en HBr al 33% en ácido acético glacial (50 ml). Bajo enfriamiento con hielo fue adicionado estaño en polvo (3,56 g, 30 mmol) poco a poco en una hora. Después de 1h se concentró la preparación en vacío. Después de la adición de NaOH 5N (100 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml) se separó la fase acuosa, se extrajo con CH₂Cl₂ (dos
10 veces 50 ml), las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄) y concentradas en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con metanol/acetato (1:1). Se obtuvo tanto el diastereómero polar como el apolar. Rendimiento: 350 mg (27%) diastereómero apolar; 484 mg (37%) diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido se trata como el
15 Ejemplo 187.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (2H, m); 1,68 (2H, m); 2,13 (8H, m); 2,46 (2H, m); 2,87 (4H, m); 3,51 (2H, t); 6,98 (2H, m); 7,38 (7H, m); 10,76 (1H, bs)

Ejemplo 188:

- 20 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona, diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 187 es tratado como el Ejemplo 188. Rendimiento: 484 mg (37%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,48 (2H, m); 1,66 (4H, m); 1,99 (6H, s); 2,59 (4H, m); 2,81 (4H, m); 3,50 (2H, m); 6,91 (2H, m); 7,17 (1H, m); 7,38 (6H, m); 10,42 (1H, bs)

25 Ejemplo 189:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol

- La aminocetona (Ket-10, 2,58 g, 11,9 mmol) fue disuelta con el indol (Ind-62, 3,28 g, 11,9 mmol) en diclorometano (200 ml). A continuación se realizó a
30 temperatura ambiente una adición rápida de ácido trifluorometanosulfónico

(3,62 ml, 41,7 mmol). La preparación fue agitada a temperatura ambiente 24h. Para el procesamiento se mezcló la preparación con NaOH 2N (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (2x25 ml). Las fases orgánicas combinadas
 5 fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío hasta sequedad. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash con ciclohexano/EE (2:1→1:1→EE) y metanol, obteniéndose el producto sólo con metanol en forma completa. Rendimiento: 2,22 g (40%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,80 (4H, m); 2,09 (8H, m); 2,64 (4H, m); 2,87 (2H, m); 3,09 (2
 10 H; m); 6,22 (1H, s); 6,48 (1H, t); 6,61 (1H, d); 7,02 (4H, m); 7,26 (4H, m); 7,45 (3H, m); 10,69 (1H, S)

4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1
 fenilciclohexanoamina, citrato (4:3), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (2,00 g, 4,2 mmol) en HBr/ácido
 15 acético glacial (85 ml) se adicionó, en 20min, estaño (5,00 g). La mezcla reactiva fue agitada a continuación a temperatura ambiente 2h. La mezcla fue mezclada con etanol y concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo fue mezclado con NaOH 5N (120 ml) y extraído con diclorometano (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄. El producto bruto fue
 20 purificado mediante cromatografía flash y ciclohexano/EE (3:1→1:1 y metanol), obteniéndose el producto apolar con ciclohexano/EE (1:1) y el producto polar con metanol. Rendimiento: 0,140 g (7%), diastereómero apolar; 0,650 g (33%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (0,140 g, 0,293 mmol) fue disuelto en etanol caliente (4 ml) y mezclado a temperatura ambiente
 25 con ácido cítrico (0,056 g, 0,29 mmol) disuelto en etanol caliente (2 ml). La preparación fue agitada a temperatura ambiente 2h. Debido a que no se pudo observar formación de precipitado, se concentró la solución en vacío y se agitó el residuo con éter. Se obtuvo un sólido, que fue aspirado y secado en vacío.

Rendimiento: 74 mg (ejemplo 189,8%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,66 (6H, m); 2,11 (6H, m); 2,58 (4H, m); 2,63 (4 H; m);
 30 2,88 (4H, m); 6,41 (2H, m); 6,63 (1H, m); 6,95 (3H, m); 7,34 (6H, m); 10,64 (1H, s), citrato

Ejemplo 190:

4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar producido según el Ejemplo 189 (0,650 g, 1,36 mmol) fue disuelto en etanol caliente (20 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con ácido cítrico (0,260 g, 1,36 mmol) disuelto en etanol caliente (10 ml). La preparación fue agitada a temperatura ambiente 2h. Debido a que no se pudo observar formación de precipitado, se concentró la solución en vacío y se agitó el residuo con éter. Se obtuvo un sólido, que fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 272 mg (Ejemplo 190, 30%), sólido poroso. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,52 (2H, m); 1,80 (6H, m); 2,36 (6 H; s); 2,64 (4H, m); 2,86 (4H, m); 2,97 (4H, m); 6,50 (1H, t); 6,62 (1H, d); 6,91 (2H, m); 7,03 (1H, m); 7,17 (1H, m); 7,54 (6H, m); 10,46 (1H, s), citrato

Ejemplo 191:

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

Se disolvió 3-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de metilo (320 mg, 1,18 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (256 mg, 1,18 mmol) en diclorometano abs. (15 ml) y se mezcló rápidamente con ácido trifluorometano-sulfónico (0,21 ml, 2,4 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml), se agitó otros 20min, las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 245 mg (44%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,71-2,60 (12H, m); 3,28 (2 H; m); 3,80 (3H, s); 4,49 (2H, m); 6,06 (1H, bs); 6,92 (2H, m); 7,24 (4H, m); 7,44 (3H, m); 8,62 (1H, s); 10,72 (1H, s)
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 25,61; 26,53; 27,00; 32,43; 38,14; 50,30; 51,63; 60,11; 105,42; 110,82; 117,74; 118,54; 121,08; 126,13; 126,36; 126,97; 127,43;

127,99; 128,99; 129,29; 135,07; 136,77; 138,31; 142,57; 160,74

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (218 mg, 0,46 mmol) en HBr/ácido acético glacial (10 ml) se adicionó, en 20min, estaño (0,60 g) y se agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla de disolvente concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (20 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua y secadas con Na₂SO₄. La fase de diclorometano fue aspirada con celite (era turbia) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento: 70 mg (32%) diastereómero apolar; 39 mg (18%) diastereómero polar. El diastereómero apolar obtenido (66 mg, 0,14 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (27 mg, 0,14 mmol) en etanol caliente (2 ml). El citrato no precipitó, por lo que se eliminó el disolvente y el residuo se secó en vacío. Rendimiento: 93 mg (100%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (4H, m); 2,04 (8 H; m); 2,58 (1H, m) 2,72 (2H, m); 3,26 (2H, t); 3,79 (3H, s); 4,60 (2H, t); 6,94 (2H, t); 7,38 (6H, m); 7,47 (1H, m); 8,73 (1H, s); 10,73 (1H, bs), base libre

Ejemplo 192:

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 191 (39 mg, 0,082 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (16 mg, 0,082 mmol) en etanol caliente (2 ml). El citrato no precipitó, por lo que se eliminó el disolvente y el residuo se secó en vacío. Rendimiento: 55 mg (100%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,39 (4H, m); 1,64 (2 H m); 1,98 (6 H; m); 2,50 (1H, m); 2,71 (2H, m); 3,22 (2H, t); 3,85 (3H, s); 4,57 (2H, t); 6,92 (2H, t); 7,17 (1H, m); 7,42 (6H, m); 8,72 (1H, s); 10,40 (1H, bs), base libre

Ejemplo 193:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-64, 1,05 g, 4,0 mmol) y la cetona (Ket-10; 868 mg, 4,0 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,06 ml, 12,0 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se agitó otros 30min, se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento: 605 mg (33%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,83 (1H, m); 2,16 (7H, m); 2,57 (1H, m); 2,72 (4H, m); 2,88 (2H, m); 3,80 (4H, s); 6,22 (1H, s); 6,98 (2H, s); 7,26 (8H, m); 7,47 (3H, m); 10,66 (1H, s)

4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-amina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (588 mg, 1,27 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se adicionó, en 30min, estaño (1,50 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento 304 mg (52%), diastereómero apolar; 108 mg (18%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (264 mg, 0,57 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (109 mg, 0,57 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 289 mg (77%). Punto de fusión 225°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,66 (4H, m), 2,08 (6H, m), 2,18 (2H, m), 2,57-2,66 (4H, m), 2,85 (2H, d), 3,04 (3H, m), 3,20 (2H, t), 4,36 (4H, s), 6,98 (2H, s), 7,32 (10H,

m), 7,49 (1H, m), 10,75 (1H, s), citrato (etanol)

Ejemplo 194:

4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero polar

- 5 El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 193 (93 mg, 0,20 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (38 mg, 0,20 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 103 mg (78%), sólido poroso.
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,50 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,58 (4H, m), 2,96 (6H, m), 4,15 (4H, s), 6,91 (2H, s), 7,15-7,34 (5H, m), 7,43-7,65 (5H, m), 10,48 (1H, s), citrato (etanol), sólido poroso

Ejemplo 195:

- 15 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol

- El indol (Ind-65, 1,10 g, 4,0 mmol) y la cetona (Ket-10, 868 mg, 4,0 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,06 ml, 12,0 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la
- 20 adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se agitó otros 30min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento: 637 mg (33%), sólido poroso.
- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,75 (2H, m); 1,94 (2H, m); 2,11 (6H, s); 2,55-2,89 (8H, m); 3,82 (1H, m); 6,22 (1H, s); 6,91 (13H, m); 10,62 (1H, s)

4-{3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

- 30 A una solución de la olefina recién producida (600 mg, 1,26 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se adicionó, en 30min, estaño (1,50 g) y se agitó 4h a TA.

La preparación se mezcló con etanol, la mezcla reactiva fue concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento: 207 mg (34%), diastereómero apolar; 128 mg (21%), diastereómero polar. El diastereómero apolar obtenido (195 mg, 0,41 mmol) fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (78 mg, 0,41 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento: 197 mg (72%); Punto de fusión: 153-154°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,60 (4H, m); 2,08 (6H, m); 2,17 (2H, m); 2,57-2,61 (6H, m); 3,02 (8H, m); 4,14 (2H, s); 6,98 (2H, m); 7,16 (3H, m); 7,34 (6H, m); 7,49 (1H, m); 10,77 (1H, s), citrato (etanol)

15 **Ejemplo 196:**

4-(3-(2-{3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:3), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 195 (102 mg, 0,21 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (41 mg, 0,21 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 75 mg (52%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,53 (2H, m); 1,81 (2H, m); 2,01 (2H, m); 2,37 (6H, s); 2,60 (4H, m); 2,90 (10H, m); 4,00 (2H, t); 6,93 (2H, m); 7,18 (5H, m); 7,17-7,68 (6H, m); 10,48 (1H, s), citrato (etanol), sólido poroso

Ejemplo 197:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-{pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-66, 1,00 g, 4,7 mmol) y la cetona (Ket-10, 1,01g, 4,7 mmol) fueron disueltos a TA en CH₂Cl₂ abs. (50 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico. A continuación precipitó un aceite negro. La mezcla

fue agitada 24h a TA, se adicionó NaOH 1N (50 ml) y la mezcla se agitó 20min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9/1+1% trietilamina). Rendimiento:

789 mg (41%), sólido amarillo.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,75 (4H, m); 2,09 (8 H; m); 2,62 (6H, m); 2,82 (4H, m); 6,19 (1H, s); 6,97 (2H, m); 7,21-7,48 (7H, m); 10,62 (1H, s)

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
 amina, citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina recién producida (666 mg, 1,6 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial de 33% (35 ml) y mezclada a TA, en 30min, poco a poco, con estaño (2,10 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se adicionó etanol, la mezcla de disolvente se eliminó en vacío y el residuo se disolvió con NaOH 5N (70 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (2x), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄, filtradas y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1→9:1). Rendimiento: 544 mg (82%), compuesto apolar, contenía trietilamina e impurezas; 259 mg (39%), compuesto polar, contenía trietilamina e impurezas. En la transformación del diastereómero recién obtenido con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato como un sólido amarillo. Rendimiento: 308 mg, diastereómero apolar; Punto de fusión: 209-210°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,57 (4H, m); 1,94 (4H, m); 2,08 (8H, m); 2,58 (4H, m); 2,83-3,41 (10H, m); 6,99 (2H, m); 7,41 (6H, m); 7,51 (1H, m); 10,88 (1H, s)

Ejemplo 198:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
 amina, citrato (1:1), diastereómero polar

En la transformación del diastereómero obtenido según el Ejemplo 197 con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó poca sustancia; después de adicionar éter precipitó el citrato como un sólido amarillo. Rendimiento: 204 mg,

diastereómero polar; punto de fusión: sólido amorfo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,15 (2H, m); 1,44 (2H, m); 1,75 (2H, m); 1,94-2,06 (5H, m); 2,30 (4H, m); 2,58 (4H, m); 3,09 (6H, m); 3,43 (5H, m); 6,94 (2H, m); 7,18 (1H, m); 7,53 (6H, m); 10,55 (1H, s)

5 **Ejemplo 199:**

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina, citrato (1:1), uno de 2 diastereómeros posibles

A una solución del Ejemplo 58 (0,209 g, 0,488 mmol) en HBr/ácido acético
glacial (10 ml) se adicionó en 20min Sn en polvo (0,57 g). La mezcla reactiva
10 fue agitada a continuación a temperatura ambiente 2,5h. Se mezcló con etanol
y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo fue mezclado con NaOH
5N (20 ml) y extraído con diclorometano (3x20 ml), la fase orgánica se secó con
Na₂SO₄, se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash
con cloroformo/metanol (15:1). Rendimiento: 0,05 g (24%). El producto de
15 reducción recién obtenido (0,050 g, 0,116 mmol) fue disuelto en etanol caliente
(1,4 ml) y mezclado con ácido cítrico (0,022 g, 0,116 mmol), disuelto en etanol
caliente (0,865 ml). Después de 2h, apareció un precipitado, que fue retirado
por filtración, lavado con etanol y secado en vacío. Rendimiento: 0,055 g; Punto
de fusión: 214-215°C.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,51-1,72 (10H, m); 2,05 (6H, s); 2,19 (6H, m); 2,56 (4H,
m); 2,92 (4H, m); 3,04 (2H, s); 6,94 (3H, m); 7,29 (2H, m); 7,40 (3H, m); 7,48
(1H, m); 10,82 (1H, s)

Ejemplo 200:

25 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-
il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-68, 1,23 g, 5,05 mmol) y la cetona (Ket-10, 1,09 g, 5,05 mmol)
fueron preparados bajo argón en CH₂Cl₂ abs. (60 ml) y mezclados con ácido
trifluorometanosulfónico (1,77 ml, 20,2 mmol). La preparación fue agitada
durante una noche a TA. Para el procesamiento, se mezcló la solución con
30 NaOH 1N y se agitó 30min. Las fases fueron separadas y la fase acuosa
extraída con CH₂Cl₂ (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y

concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1). Rendimiento: 382 mg (17%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,77 (2H, m); 2,10 (6H, m); 2,16 (3H, s); 2,06-2,44 (12H, m); 2,77 (2H, m); 3,27 (2H, m); 6,18 (1H, m); 6,96 (2H, m); 7,22 (6H, m); 7,46 (2H, m); 10,61 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 22,01; 26,50; 27,03; 32,69; 38,18; 45,78; 52,52; 54,76; 59,11; 60,17; 108,51; 110,71; 117,83; 118,28; 120,86; 125,25; 126,36; 127,00; 127,46; 128,49; 129,83; 135,17; 135,63; 142,72

N,N-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-

fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), uno de 2 diastereómeros posibles

La olefina recién obtenida (375 mg, 0,847 mmol) fue preparada en HBr /ácido acético glacial (18 ml), mezclada en 30min con estaño (988 mg) y agitada 3h a TA. La preparación fue diluida con etanol, agitada durante 20min a TA y concentrada en vacío. El residuo fue mezclado con NaOH 5N y extraído con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 160 mg (43%). En la transformación con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol el citrato precipitó como un sólido blanco. Rendimiento: 151 mg (70%); Punto de fusión: 210-213°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,53 (4H, m); 2,06 (6H, m); 2,54-2,69 (10H, m); 2,81 (10H, m); 6,96 (2H, s); 7,29 (2H, m); 7,40 (5H, m); 10,72 (1H, s)

Ejemplo 201:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-morfolinetil)-1H-indol

El indol (Ind-69, 1,05 g, 4,56 mmol) y la cetona (Ket-10, 0,99 g, 4,56 mmol) fueron disueltos a TA en CH_2Cl_2 abs. (50 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (2,05 g, 2,2 ml, 13,7 mmol), precipitó un aceite negro. La mezcla fue agitada 3d a TA. Después de la adición de NaOH 1N (50 ml), se agitó la mezcla 20min, se separó la fase orgánica y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas con Na_2SO_4 , filtradas y concentradas en vacío. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía flash con 100 g gel de sílice y

cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento: 644 mg (33%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,78 (2H, m); 2,11 (6H, s); 2,37 (8H, m); 2,80 (4H, d); 3,59 (4H, d); 6,19 (1H, s); 6,94 (2H, m); 7,21-7,50 (7H, m); 10,64 (1H, s)

5 N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina,
citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina recién obtenida (617 mg, 1,4 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial de 33% (30 ml) y mezclada a continuación, a TA en 30min y poco a poco, con estaño (1,87 g). La mezcla fue agitada 4h a TA. Se adicionó etanol, la mezcla de disolventes se eliminó en vacío y el residuo se disolvió con NaOH 5N
10 (60 ml) y CH₂Cl₂ (90 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄, filtradas y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1→4:1). Rendimiento: 334 mg (54%), compuesto apolar; 119 mg (19%),
15 compuesto polar. En la transformación del diastereómero apolar recién obtenido con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol, el citrato precipitó como un sólido incoloro. Rendimiento: 346 mg, compuesto apolar; punto de fusión: 234-242°C.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,63 (4H, m); 2,11 (8 H; m); 2,55-2,91 (14H, m); 3,68 (4H, m); 6,96 (2H, m); 7,37 (7H, m); 10,71 (1H, s)

Ejemplo 202:

N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina,
citrato (1:1), diastereómero polar

En la transformación del diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 201
25 con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol, el citrato precipitó como un sólido incoloro. Rendimiento: 75 mg, compuesto polar; punto de fusión: 224-228°C.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,51 (2H, m); 1,83 (2H, m); 2,00 (2H, m); 2,36 (6 H; s); 2,59 (8H, m); 2,78 (2H, t); 3,02 (3H, m); 3,65 (4H, m); 6,90 (2H, m); 7,16 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,56 (5H, m); 10,44 (1H, s)

Ejemplo 203:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-70, 650 mg, 2,5 mmol) y la cetona (Ket-10, 542 mg, 2,5 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,66 ml, 7,5 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 30min. Se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento 454 mg (39%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 2,09 (10H, m), 2,41 (2H, m), 3,19 (2H, m), 4,29 (2H, m), 5,83 (1H, s), 6,89-7,28 (7H, m), 7,41 (6H, m), 7,65 (1H, s), 10,64 (1H, bs)
¹³C-NMR (DMSO-d₆) 30,41, 30,91, 42,48, 47,93, 63,48, 71,61, 108,19, 125,46, 126,90, 127,96, 144,23

4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (429 mg, 0,93 mmol) en HBr/ácido acético glacial (20 ml) se adicionó en 20min estaño (1,20 g) y se agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento 165 mg (38%), diastereómero apolar; 144 mg (33%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (143 mg, 0,31 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (59 mg, 0,31 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 101 mg (50%), punto de fusión 227-228°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,19 (4H, m), 1,89 (2H, m), 2,09 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,67

(4H, m), 3,21 (2H, t), 4,45 (2H, t), 7,00 (2H, m), 7,14 (2H, m), 7,32-7,61 (9H, m), 7,84 (1H, s), 10,55 (1H, S), citrato (etanol)

Ejemplo 204:

5 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 203 (135 mg, 0,27 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (52 mg, 0,27 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró es sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 68
10 mg (36%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,61 (2H, m); 2,33 (2H, m); 2,41 (6H, s); 2,63-2,83 (6H, m); 3,18 (2H, t); 4,43 (2H, t); 6,93 (3H, m); 7,20 (3H, m); 7,42-7,67 (7H, m); 7,83 (1H, s); 10,33 (1H, s), citrato (etanol), sólido poroso

Ejemplo 205:

15 (±)-2-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(-2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-71, 490 mg, 2,32 mmol) y la cetona (Ket-10, 503 mg, 2,32 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,62 ml, 7 mmol). La preparación fue agitada
20 durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 90min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía
25 flash con CHCl₃/MeOH (4:1). Rendimiento: 311 mg (33%), aceite viscoso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,68 (2H, m); 1,88 (1H, m); 2,08 (6H, s); 2,38 (1H, d); 2,60 (2H, d); 3,06 (2H, m); 4,02 (2H, m); 6,00 (1H, s); 6,78-7,03 (4H, m); 7,19-7,48 (8H, m); 10 70 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 26,59; 26,77; 27,23; 32,42; 38,15; 46,61; 60,21; 106,31;
30 110,73; 117,92; 118,45; 119,15; 120,99; 126,00; 126,40; 127,07; 127,43; 128,11; 129,41; 135,09; 136,64; 136,88; 142,29

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero a polar

A una solución de la olefina recién producida (300 mg, 0,708 mmol) en
HBr/ácido acético glacial (15 ml) fue adicionado en 20min estaño (0,90 g) y se
5 agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva
concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (20 ml) y
diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos
veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas
con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por
10 cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→1:1). Rendimiento: 111 mg (38%),
diastereómero apolar; 33 mg (11%), diastereómero polar. El diastereómero
apolar recién obtenido (87 mg, 0,21 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml)
y mezclado con una solución de ácido cítrico (40 mg, 0,21 mmol) en etanol
caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido obtenido fue
15 aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 91 mg (72%); Punto de fusión:
203°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,46 (4H, m); 2,03 (6 H; s); 2,10 (1H, m); 2,70 (3H, m);
3,08 (2H, t); 4,13 (2H, t); 6,85 (1H, s); 6,99 (2H, m); 7,15 (1H, s); 7,25 bis 7,49
(8H, m); 10,74 (1H, s), (base libre), citrato (etanol)

20 **Ejemplo 206:**

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 205 (33 mg, 0,08 mmol) fue
disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico
25 (15 mg, 0,08 mmol) en etanol caliente (2 ml). El citrato no precipitó, por lo que
se eliminó el disolvente y el residuo se secó en vacío. Rendimiento: 48 mg
(100%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,39 (2H, m); 1,51 (2H, m); 1,60 (2H, m); 1,99 (6 H; s);
2,69 (3H, m); 3,04 (2H, t); 4,08 (2H, t); 6,91 (3H, m); 7,18 (2H, m); 7,42 (7H, m);
30 10,40 (1H, s), (base libre), citrato (etanol), sólido poroso

Ejemplo 207:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-72, 800 mg, 3,77 mmol) y acetona (Ket-10, 819 mg, 3,77 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (20 ml) y mezclados rápidamente con
 5 ácido trifluorometanosulfónico (1,0 ml, 11,3 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó todavía otros 30min. Se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución
 10 concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 465 mg (30%), sólido incoloro.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,70 (2H, m); 2,11 (8H, m); 2,63 (2H, m); 3,17 (2H, t); 4,25 (2H, t); 6,08 (1H, s); 6,94 (2H, m); 7,32 (5H, m); 7,48 (2H, m); 7,99 (1H, s); 8,28 (1H, s); 10,74 (1H, s)

15 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (450 mg, 1,09 mmol) en HBr/ácido acético glacial (25 ml) se adicionó en 30min estaño (1,3 g) y se agitó 6h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta
 20 sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento: 191 mg (42%), diastereómero
 25 apolar; 131 mg (29%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (174 mg, 0,42 mmol) fue disuelto en etanol caliente/dioxano (1:1, 10 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (81 mg, 0,42 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 107 mg (42%); punto de fusión: 234-
 30 236°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (4H, m); 2,01 (2H, m); 2,36 (6H, s); 2,58-2,64 (6H, m); 3,12 (2H, t); 4,33 (2H, t); 6,92 (2H, m); 7,15 (1H, m); 7,39-7,64 (6H, m); 8,00

(1H, s); 8,21 (1H, s); 10,43 (1H, s), citrato (etanol/dioxano)

Ejemplo 208:

4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

- 5 El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 207 (120 mg, 0,29 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico (56 mg, 0,29 mmol) en etanol caliente (3 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 80 mg (45%); punto de fusión: 183-184°C.
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,52 (4H, m); 2,06 (2H, m); 2,12 (6H, s); 2,51-2,83 (6H, m); 3,17 (2H, t); 4,34 (2H, t); 6,99 (2H, m); 7,41 (7H, m); 7,94 (1H, s); 8,25 (1H, s); 10,68 (1H, s), citrato (etanol)

Ejemplo 209:

- 15 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol

- El indol (Ind-73, 542 mg, 2,33 mmol) y la cetona (Ket-10, 503 mg, 2,33 mmol) fueron preparados bajo argón en CH₂Cl₂ abs. (50 ml) y mezclados con ácido trifluorometanosulfónico (612 µl, 6,99 mmol). La preparación fue agitada a TA durante una noche. Para el procesamiento, se adicionó a la solución NaOH 1N y se agitó 30min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (3x20 ml), la fase orgánica secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (1:1). Rendimiento: 417 mg (42%).
- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,77 (2H, m); 2,08 (8H, m); 2,10-2,68 (8H, m); 2,92 (2H, m); 3,17 (2H, s); 6,18 (1H, bs); 6,94 (2H, m); 7,23 (2H, m); 7,32 (2H, m); 7,48 (3H, m); 10,67 (1H, s)
- 25

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1) (209), diastereómero apolar

- La olefina recién obtenida (417 mg, 0,96 mmol) fue preparada en HBr/ácido acético glacial (30 ml), mezclada en 30min con estaño (1,13 g) y agitada 3h a
- 30

TA. Para el procesamiento se diluyó la preparación con etanol, se agitó 20min a TA y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado con NaOH 5N, extraído con CH₂Cl₂ (3x20 ml), la fase orgánica secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash

5 CHCl₃/MeOH (4:1→1:1). Rendimiento: 86 mg (20%) diastereómero apolar.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,51 (2H, m); 1,67 (2H, m); 2,03 (6 H; s); 2,16 (2H, m); 2,85 (10H, m); 6,95 (2H, m); 7,32 (5H, m); 7,60 (2H, m); 10,74 (1H, s)

Rendimiento: 119 mg (28%) diastereómero polar

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,50 (2H, m); 1,75 (6H, m); 1,94 (6 H; s); 2,54-2,72

10 (10H, m); 6,89 (2H, m); 7,17 (1H, m); 7,34 (6H, m); 10,38 (1H, s)

El diastereómero a polar recién obtenido (86 mg, 0,198 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se disolvió ácido cítrico (37 mg, 0,198 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada a TA, apareciendo un precipitado. El precipitado fue secado en vacío. Rendimiento: 69 mg (55%),

15 comp. apolar; punto de fusión: 185-188°C.

Ejemplo 210:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 209 (119 mg, 0,274 mmol)

20 fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se disolvió ácido cítrico (51 mg, 0,274 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada a TA, apareciendo un precipitado. El precipitado fue secado en vacío. Rendimiento: 58 mg (34%) polar; punto de fusión: 138-141°C.

Ejemplo 211:

25 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol

El indol (Ind-74, 620 mg, 2,72 mmol) y la cetona (Ket-10, 592 mg, 2,72 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (15 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,73 ml, 8,2 mmol). La preparación fue agitada

30 durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la

adición de NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 60min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 443 mg (Ind-74, 38%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,74 (2H, m); 2,13 (8H, m); 2,42 (3H, s); 2,61 (2H, m); 3,31 (2H, m); 4,63 (2H, t); 6,07 (1H, s); 6,90 (1H, m); 7,01 (1H, m); 7,24 (5H, m); 7,50 (2H, m); 10,76 (1H, s)

N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (418 mg, 0,98 mmol) en HBr/ácido acético glacial (30 ml) se adicionó en 20min estaño (1,20 g) y se agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml).

Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento: 91 mg (22%), diastereómero apolar; 139 mg (33%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (91 mg, 0,212 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (41 mg, 0,212 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 72 mg (211, 54%); Punto de fusión: 208-209°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,46 (2H, m); 1,65 (2H, m); 2,17 (4H, m); 2,28 (8 H; s); 2,41 (3H, s); 2,93 (2H, m); 4,77 (2H, 1); 6,98 (2H, m); 7,27 (1H, d); 7,43 (4H, m); 7,55 (2H, m); 10,92 (1H, s), citrato

Ejemplo 212:

N,N-dimetil-4-(3-{2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil}-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar producido según el Ejemplo 211 (133 mg, 0,31 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido

cítrico (60 mg, 0,31 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 103 mg (212, 53%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (4H, m); 1,88 (2H, m); 2,41 (9 H; m); 2,57 (4H, m);
 5 3,01 (2H, m); 3,34 (2H, m); 4,73 (2H, t); 6,91 (2H, m); 7,13 (1H, m); 7,39 (1H, m); 7,53 (5H, m); 10,45 (1H, s), citrato

Ejemplo 213:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-((1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol

10 El indol (Ind-75, 615 mg, 2,9 mmol) y la cetona (Ket-10, 632 mg, 2,9 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs (20 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,77 ml, 8,7 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó otros 60min. Las fases
 15 fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 233 mg (20%), sólido poroso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,74 (2H, m); 2,11 (9H, m); 3,13 (2H, t); 3,85 (1H, m); 4,18
 20 (2H, t); 6,01 (1H, s); 6,19 (1H, s); 6,90 (1H, m); 7,01 (1H, m); 7,22 bis 7,49 (9H, m); 10,68 (1H, s)

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
 amina, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (230 mg, 0,56 mmol) en HBr/ácido
 25 acético glacial (10 ml) se adicionó en 20min estaño (0,8 g) y se agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (20 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las
 30 fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 48 mg (21%) diastereómero apolar; 47 mg (20%) diastereómero polar. El diastereómero apolar obtenido (48 mg,

0,116 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (22 mg, 0,116 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 34 mg (47%); Punto de fusión: 130°C.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,51 (4H, m); 2,04 (2H, m); 2,17 (6H, s); 2,60-2,83 (7H, m); 3,18 (2H, t); 4,28 (2H, t); 6,15 (1H, d); 6,99 (2H, m); 7,31-7,55 (9H, m); 10,61 (1H, s), citrato (etanol)

Ejemplo 214:

- 10 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:2), diastereómero polar

- El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 213 (47 mg, 0,114 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (22 mg, 0,114 mmol) en etanol caliente (2 ml). El citrato no precipitó, por lo que se eliminó el disolvente y el residuo se secó en vacío. Rendimiento: 74 mg
15 (100%), aceite viscoso.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,41 (2H, m); 1,61 (2H, m); 1,95 (2H, m); 2,14 (2H, m); 2,61 (6H, s); 2,66-2,70 (5H, m); 3,03 (2H, t); 4,23 (2H, t); 6,17 (1H, d); 6,93 (2H, m); 7,14 (1H, m); 7,41-7,60 (6H, m); 7,68 (2H, m); 10,39 (1H, s), citrato (etanol), aceite viscoso

20 Ejemplo 215:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1.2.3-triazol-1-il)etil)-1H-indol

- Se disolvieron el indol (Ind-76, 500 mg, 2,35 mmol) y la cetona (Ket-10, 511 mg, 2,35 mmol) en diclorometano abs. (20 ml) y se mezclaron rápidamente con
25 ácido trifluorometanosulfónico (0,62 ml, 7,0 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), se agitó otros 60min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y la solución
30 concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1). Rendimiento: 327 mg (34%), aceite incoloro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,70 (2H, m); 2,14 (6H, m); 2,37 (2H, m); 2,65 (2H, m); 3,23 (2H, t); 4,45 (2H, 1); 6,04 (1H, s); 6,95 (2H, m); 7,21-7,51 (7H, m); 7,67 (1H, s); 7,94 (1H, s); 10,74 (1H, s)

5 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (300 mg, 0,73 mmol) en HBr/ácido acético glacial (20 ml) se adicionó en 20min estaño (0,90 g) y se agitó 5h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml).
 10 Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1→9:1). Rendimiento: 96 mg (32%), diastereómero apolar; 77 mg (26%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién
 15 obtenido (84 mg, 0,20 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (39 mg, 0,20 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 86 mg (70%); Punto de fusión: 230-232°C.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (4H, m); 2,02 (2H, m); 2,12 (6H, s); 2,57-2,83 (6H, m);
 20 3,21 (2H, t); 4,55 (2H, t); 6,97 (2H, m); 7,39 (7H, m); 7,65 (1H, s); 8,02 (1H, s); 10,70 (1H, s), citrato (etanol)

Ejemplo 216:

4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1 :1), diastereómero polar

25 El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 215 (73 mg, 0,17 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (34 mg, 0,17 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 62 mg (58%), sólido poroso.
 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40 (2H, m); 1,58 (2H, m); 1,88 (2H, m); 2,40 (6H, m); 2,57 (8H, m); 2,99 (1H, m); 3,20 (2H, t); 4,54 (2H, t); 6,91 (1H, m); 7,14 (1H, m);

7,42-7,67 (8H, m); 7,95 (1H, s); 10,45 (1H, s), citrato (etanol), sólido poroso

Ejemplo 217:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol

- 5 El indol (Ind-77, 900 mg, 3,96 mmol) y la cetona (Ket-10, 860 mg, 3,96 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,06 ml, 12 mmol). La preparación fue agitada durante una noche a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (20 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml), se agitó otros 60min. Las fases
10 fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento 700 mg (41%), sólido poroso.
1H-NMR (DMSO-d₆) 1 69 (2H, m), 2,02-2 32 (11H, m), 2,61 (2H, m), 3,19 (2H, m), 4,36 (2H, m), 6,02 (1H, s), 6,90 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,22 (5H, m), 7,48
15 (2H, m), 10,78 (1H, s)

N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

- A una solución de la olefina recién producida (670 mg, 1,57 mmol) en HBr/ácido acético glacial (40 ml) se adicionó en 20min estaño (1,90 g) y se agitó 3h a TA.
20 La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (40 ml) y diclorometano (30 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y
25 concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (9:1→1:1). Rendimiento 107 mg (16%), diastereómero apolar; 145 mg (22%), diastereómero polar. El diastereómero apolar recién obtenido (103 mg, 0,24 mmol) fue disuelto en etanol caliente (2 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (46 mg, 0,24 mmol) en etanol caliente (2 ml).
30 Después de reposar 2h en refrigerador, se aspiró el sólido generado y se secó en vacío. Rendimiento 86 mg (217, 58%), Punto de fusión 198-199°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,40 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,10 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,57-2,74 (4H, m), 3,31 (2H, t), 4,52 (2H, t), 6,96 (2H, m), 7,39 (7H, m), 10,86 (1H, s), citrato

Ejemplo 218:

- 5 N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 217 (130 mg, 0,30 mmol) fue disuelto en etanol caliente (3 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (58 mg, 0,30 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2h en
10 refrigerador, el sólido generado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 106 mg (218, 56%); Punto de fusión: 252-253°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,41 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,96 (3H, s); 2,05 (2H, m); 2,37 (6H, s); 2,61 (2H, m); 3,02 (2H, m); 3,17 (2H, t); 4,50 (2H, t); 6,93 (2H, m); 7,16 (1H, m); 7,29 (1H, m); 7,51 (3H, m); 7,68 (2H, m); 10,48 (1H, s), citrato

15 Ejemplo 219:

- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-1H-indol-3-il]-etanol,
1 diastereómero (219)

El ejemplo 220 (1,70 g, 4,2 mmol) fue suspendido en metanol (35 ml), mezclado con una solución de KOH (800 mg, 14,4 mmol) en agua (7 ml) y hervido a
20 reflujo. Después de 16h se adicionó más KOH (2,66 g, 47 mmol) en forma sólida y se agitó 72h a TA. El precipitado fue aspirado. El precipitado fue lavado con agua y se disolvió. La solución acuosa fue extraída seis veces con CHCl₃, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, filtró y concentró. Rendimiento (219): 645 mg (42%, 1 diastereómero); Punto de fusión: 125-127°C,

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (2H, m); 1,70 (4H, m); 1,93 (6H, s); 2,78 (4H, m); 2,92 (1H, t); 3,51 (2H, m); 4,57 (1H, s); 6,91 (2H, m); 7,15 (1H, m); 7,38 (6H, m); 10,31 (1H, bs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 28,04; 29,23; 33,11; 35,86; 37,97; 60,79; 61,91; 105,92; 110,64; 117,36; 117,85; 119,61; 126,16; 127,68; 127,85; 128,20; 135,20;
30 136,82; 140,14

Ejemplo 220:

Acetato de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etilo,
1 diastereómero

Acetato de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etilo

5 Se disolvieron 2-(1H-indol-3-il)etanol (Ind-5, 6,44g, 40 mmol) y Ket-10 (8,68 g, 40 mmol), bajo argón y enfriamiento con hielo, en HBr al 33%/ácido acético glacial (35 ml) y se agitó 3d a TA. Bajo enfriamiento con hielo, se adicionó la cantidad necesaria de NaHCO₃ (93,7 g, 1,12 mol) para neutralizar el HBr, en forma sólida y poco a poco, y se agitó la mezcla 3h a 40°C, hasta que ya no se formaba gas. Se eliminó el ácido acético, es residuo fue mezclado con acetato y agitado con una disolución saturada de NaHCO₃ durante 1h a 40°C, hasta que ya no se formaba gas. La fase acuosa fue separada y extraída tres veces con acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de NaHCO₃ y agua y secadas con Na₂SO₄. La fase orgánica fue filtrada, concentrada en vacío y purificada por cromatografía flash con 500 g gel de sílice y cloroformo/metanol (20:1). Rendimiento: 15,7 g (98%), sólido amarillo; Punto de fusión: 146-148°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,72 (2H, m); 1,98 (3H, s); 2,14 (7H, m); 2,58 (1H, m); 2,77 (1H, m); 3,01 (2H, m); 4,08 (2 H; t); 6,22 (1H, bs); 6,94 (2H, m); 7,31 (4H, m); 7,45 (3H, m); 10,7 (1H, bs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 20,70; 24,04; 26,61; 27,00; 32,61; 37,93; 60,19; 63,93; 105,68; 110,77; 117,84; 118,45; 120,96; 125,81; 126,32; 127,42; 128,42; 129,48; 135,14; 136,51; 142,61; 170,20

Acetato de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etilo,
25 1 diastereómero (220)

Se disolvió el acetato de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etilo (6,80 g, 16,9 mmol) en ácido acético (300 ml), se mezcló con paladio/carbono activado al 10% (2,10 g) y se hidrogenó 16h a 50°C y 3 bar de hidrógeno, luego se hidratado otras 16h a TA. A continuación se eliminó el catalizador con celite por filtración. El ácido acético fue eliminado en vacío. La mezcla de estereómeros (6,24 g, 90%) obtenida estaba algo contaminada, por

lo que se lavó con éter. Se aisló así un diastereómero. Rendimiento (220): 1,70 g (25%); Punto de fusión: 164-172°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,51 (2H, m); 1,70 (3H, m); 1,90-1,99 (10H, m); 2,79 (2H, m); 2,89 (3H, m); 4,08 (2 H; t); 6,88 (2H, m); 6,95 (1H, m); 7,31 (6H, m); 10,44 (1H, bs)

Ejemplo 221:

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:2), diastereómero apolar

Ejemplo 222:

10 N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:2), diastereómero polar

4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol

La cetona Ket-10 (3.000 mg 13,81 mmol) fue preparada en tetrahidrofurano (abs., 50 ml) a -78°C. Bajo argón se fue adicionando gota a gota bromuro de 1-
15 propinil-magnesio (31,8 ml, 15,88 mmol; 0,5M en THF). A continuación se agitó la mezcla reactiva a -78°C durante 15min. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1h a esta temperatura. A continuación se adicionó una disolución de cloruro de amonio (50 ml; 1,0M). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con tetrahidrofurano (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas
20 fueron secadas con sulfato sódico y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo un aceite marrón claro, que fue mezclado con dietil éter (20 ml). Precipitó un sólido blanco (990 mg, 4-dimetilamino-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol, diastereómero apolar). La solución lavada fue concentrada en vacío hasta 5 ml. Precipitó una vez más un sólido blanco (1.350
25 mg; mezcla de estereómeros). La solución lavada fue concentrada lentamente a 3 ml por evaporación. Precipitó nuevamente una fracción de producto (410 mg; ambos diastereómeros). Rendimiento (4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol): 2.750 mg (10,68 mmol; 77%, mezcla de estereómeros)

4-dimetilamino-1-(3-metil-1N-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol

30 Se combinaron 4-amino-3-yodopiridina (2.331 mg, 10,60 mmol), 4-

(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol (3.000 mg, 11,66 mmol, mezcla de estereómeros), cloruro de litio (472 mg, 11,13 mmol) y carbonato sódico (3.369 mg, 31,79 mmol) en dimetilformamida (abs., 45 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación se adicionó el catalizador ($[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2]$, 865 mg, 1,06 mmol). La solución roja se calentó 4h a 100°C (temperatura de baño de aceite). A la mezcla reactiva negra enfriada a temperatura de ambiente se adicionó, uno tras otro, agua (50 ml; 10 min, agitación), diclorometano (50 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (100 ml para la mejor separación de fases). Las fases fueron separadas. La mezcla fue filtrada previamente con arena de sílice. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (3x20 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. El residuo fue aplicado a gel de sílice y separado mediante cromatografía (gel de sílice [200 g]; cloroformo/etanol [9:1, 1.000 ml, 5:1, 500 ml, 3:1, 500 ml, 1:1, 500 ml y 1:3, 50 ml]). Se obtuvieron 800 mg de 4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol (diastereoisómero apolar) como un sólido incoloro y 765 mg del diastereoisómero polar como un sólido incoloro.

(±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina

A una solución de 4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol (600 mg, 1,72 mmol) en ácido metanosulfónico (20 ml) se adicionó P_4O_{10} (aproximadamente 1 g, dos puntas de espátula). La solución, de un ligero color marrón claro, fue agitada 3h a 77°C (temperatura de baño de aceite). A la mezcla reactiva se adicionó agua (10 ml) y se basificó con una disolución de hidróxido sódico (5M). A continuación se adicionó diclorometano (30 ml) y se agitó 10min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x35 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. A continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvieron 425 mg de (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (sólido marrón oscuro, algo contaminado).

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina (diastereómero polar y apolar)

A la N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (525 mg, 1,58 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33%; 30 ml) se fue
5 adicionando en 150min estaño en polvo (3,00 g, 45 mmol) (abundante generación de gas). La mezcla reactiva tomó un color marrón oscuro. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla reactiva por evaporación en vacío hasta sequedad y el residuo fue mezclado con una disolución de hidróxido sódico 5N (20 ml). La suspensión
10 clara fue mezclada con diclorometano (20 ml) y agitada 10min. A continuación se separó un polvo gris insoluble por filtración. A continuación se separaron las fases del filtrado. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x20 ml) y triclorometano/etanol (2x20 ml; 1:1). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y a continuación se eliminaron por completo los
15 componentes volátiles. El residuo (250 mg de un polvo color amarillo claro) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (100 g), acetato de etilo/metanol 1:1 (500 ml); metanol (1.000 ml)]. Se aislaron 20 mg (0,06 mmol; 4%) de N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar), así como 78 mg (0,41 mmol; 15%) del diastereoisómero
20 polar.

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:2), diastereómero apolar

Se suspendió dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina (diastereómero apolar) (20 mg, 0,06 mmol) en etanol (5 ml) y se mezcló
25 con ácido cítrico (13 mg, 0,07 mmol). La mezcla reactiva fue agitada vigorosamente 1h bajo calor de ebullición, a continuación se enfrió a TA y se concentró en vacío a aproximadamente 3 ml. La solución se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. Precipitó un sólido incoloro. El precipitado fue completado mediante mezcla con dietil éter (5 ml). La mezcla se
30 dejó reposar 3h a temperatura ambiente. La solución sobrenadante fue sifonada. El sólido fue lavado con dietil éter (10 ml) y secado en vacío. El Ejemplo 221 (punto de fusión: 103-105°C) fue obtenido como un sólido color

marrón claro (28 mg, 0,04 mmol; 89%).

¹H-NMR (400 MHz, TA, piridin-D₅) δppm: 1,70 (psd, 2H), 1,94 (psd, 2H), 2,60 (pst, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,85 (psd, 2H), 3,17 (pst, 1H), 3,67 (dd, 8H), 7,28 (t, 2H), 7,35 (psd, 2H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 8,44 (psq, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,20-10,4 (s, br, 12 [incl, H₂O]), 12,38 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, piridin-D₅) δppm: 8,3, 29,3, 33,0, 36,2, 38,0, 45,0, 63,3, 74,3, 106,3, 106,9, 126,6, 127,6, 128,0, 128,5, 128,7, 137,0, 138,9, 140,7, 142,9, 173,7, 178,1

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:2), diastereómero polar

Se suspendió N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (78 mg, 0,23 mmol) en etanol (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (49 mg, 0,26 mmol). Se agitó vigorosamente durante 1h bajo calor de ebullición. La mezcla reactiva fue enfriada a TA y se dejó reposar durante una noche a TA. Precipitó un sólido incoloro. El precipitado fue completado mediante mezcla con dietil éter (5 ml). La mezcla se dejó reposar 3h a TA. La solución sobrenadante fue sifonada. El sólido fue lavado con dietil éter (10 ml) y secado en vacío. El Ejemplo 222 (punto de fusión 116-119°C) fue obtenido como un sólido color ocre (114 mg, 0,16 mmol; 93%).

¹H-NMR (400 MHz, TA, piridin-D₅) δppm: 1,69 (pst, 2H), 1,86 (psd, 2H), 2,32 (s, br, 9H), 2,64 (psd, 2H), 2,96 (psd, 2H), 3,11 (pst, 1H), 3,67 (dd, 8H), 7,42-7,59 (m, 6H), 8,48 (s, 1H), 9,16 (s, 1H, superpuesta a la señal siguiente), 8,80-10,0 (s, br, 10 [incl, H₂O]), 13,37 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, piridin-D₅) δppm: 8,3, 27,3, 33,1, 34,7, 37,8, 44,8, 61,0 (br), 74,3, 106,5, 107,4, 126,4, 127,6, 127,9, 128,3, 137,7, 141,2, 144,4, 173,7, 178,1, 2 señales en el área aromática (n,s,)

Ejemplo 223:

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 224:

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-

amina, citrato (1:1), diastereómero polar

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina (diastereómero polar y apolar)

A una suspensión de la base libre del Ejemplo 32 (325 mg, 0,98 mmol) en
5 HBr/ácido acético glacial (35%; 20 ml) se adicionó, en 90min, estaño en polvo
(1.500 mg). La mezcla reactiva tomó un color marrón oscuro. Se agitó 3 h. A
continuación se concentró la mezcla reactiva por evaporación en vacío hasta
sequedad y se mezcló el residuo con una disolución de hidróxido sódico 5N (20
ml). La suspensión clara fue extraída con diclorometano (3x20 ml). Los
10 componentes insolubles fueron aspirados en forma de un polvo gris. Las fases
orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. Los componentes
volátiles fueron eliminados por completo en vacío. El residuo (polvo color
amarillo claro) fue separado mediante cromatografía (gel de sílice [100 g];
cloroformo/etanol [19:1, 500 ml]; [9:1, 500 ml]; [5:1; 1.000 ml]). Se aislaron 85
15 mg (0,26 mmol; 26%) de N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-
fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar) y 137 mg (0,41 mmol; 42%) del
diastereoisómero polar como un polvo incoloro.

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:1), diastereómero apolar (223)

20 Se suspendió la N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-
fenilciclohexanoamina (diastereómero apolar) (70 mg, 0,18 mmol) en etanol (10
ml) y se mezcló con ácido cítrico (44 mg, 0,23 mmol). Se agitó vigorosamente
1h bajo calor de ebullición. La mezcla reactiva fue enfriada a TA y se dejó
reposar durante una noche. La solución sobrenadante fue sifonada del
25 precipitado incoloro y desechada. El Ejemplo 223 (25 mg; 23%) fue aislado
como un sólido incoloro (Punto de fusión: 176-179°C).

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexano-
amina, citrato (1:1) diastereómero polar (224)

Se suspendió la N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-
30 fenilciclohexanoamina, diastereómero polar, (100 mg, 0,30 mmol) en etanol (10

ml) y se mezcló con ácido cítrico (63 mg, 0,32 mmol). Se agitó vigorosamente 1h bajo calor de ebullición. La mezcla reactiva fue enfriada a TA y guardada durante una noche. Precipitó un sólido incoloro. La solución sobrenadante fue sifonada del precipitado incoloro y desechada. Se aislaron 114 mg (0,22 mmol; 72%) del Ejemplo 224 (Punto de fusión: 194-197°C).

Ejemplo 225:

N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

La olefina producida en el Ejemplo 240 (500 mg, 1,9 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml) y mezclada en 30min con Sn en polvo (1,4 g, 12 mmol), poco a poco y a TA. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 14h. Para el procesamiento, se concentró la mezcla en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado por la adición de NaOH 5N (40 ml). La solución obtenida fue mezclada con diclorometano y extraída (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (442 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: 1. EtOAc/EtOH 10:1; 2. EtOAc/EtOH 2:1). Así se obtuvo el diastereoisómero apolar (156 mg, 31%, punto de fusión: a partir de 128°C, cantidad principal 136-141°C) y el diastereoisómero polar (250 mg, 49%, punto de fusión: 136-138°C). El diastereoisómero polar recién aislado de la amina (157 mg, 0,47 mmol) fue disuelto, bajo calor de ebullición, en isopropanol (5 ml) y mezclado con ácido cítrico (96 mg, 0,5 mmol) disuelto en isopropanol caliente (5 ml). El volumen de disolvente fue reducido a aproximadamente 5 ml. La solución remanente fue enfriada a 5°C (refrigerador) y se dejó reposar 17h. El precipitado generado fue separado mediante frita de vidrio. El citrato de la amina polar se obtuvo con un rendimiento de 135 mg (54%, punto de fusión: 169-171°C).

Ejemplo 226:

N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

El diastereoisómero apolar de la amina producida en el Ejemplo 225 (146 mg,

0,44 mmol) fue disuelto, bajo calor de ebullición, en isopropanol (10 ml) y mezclado con ácido cítrico (96 mg, 0,5 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). La solución fue enfriada a 5°C (refrigerador) y se dejó reposar 17h. El precipitado generado fue separado con frita de vidrio. El hemicitrato de la amina
 5 apolar se obtuvo con un rendimiento de 167 mg (88%, punto de fusión: 184-185°C).

Ejemplo 227:

4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), uno de 2 diastereómeros posibles

10 Se disolvió 1H-indol (351 mg, 3 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 651 mg, 3 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,3 ml, 3,4 mmol). Después de aprox. 30min, apareció un precipitado. La preparación fue agitada 17h a TA. A continuación se mezcló con trietilsilano (1 ml, 6,2 mmol) y se agito otros 2d a TA. Debido a que había precipitación
 15 durante todo este tiempo, se mezcló la preparación con etanol (10 ml), hasta que se generó una solución clara. La mezcla reactiva obtenida fue mezclada con trietilsilano (1 ml, 6,2 mmol) y agitada 20h (este tratamiento probablemente es superfluo, ya que no era posible aislar el producto deseado en un ensayo donde se obtuvo una solución homogénea con etanol ya antes de la primera
 20 adición del silano). Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada 10min. Para facilitar la separación de fases, se mezcló con una disolución saturada de NH₄Cl (30 ml). Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y a
 25 continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,12 g) fue mezclado con acetato de etilo (aprox. 20 ml), los componentes insolubles fueron separados con frita de vidrio. La solución obtenida fue concentrada, el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Se obtuvo así uno de los dos isómeros posibles con un rendimiento de 140 mg (11%,
 30 punto de fusión 210-214°C, después recristalización en 2-propanol). La amina recién obtenida (120 mg, 0,38 mmol) fue disuelta, bajo calor de ebullición, en isopropanol (10 ml) y mezclada con ácido cítrico (80 mg, 0,4 mmol) disuelto en

isopropanol caliente (4 ml). Inmediatamente después de la adición del ácido empezó la precipitación. Para completar el precipitado, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se dejó reposar 12h. El precipitado fue separado con frita de vidrio y a continuación secado. El producto deseado se obtuvo con un
 5 rendimiento de 1,11 mg (71%, punto de fusión: a partir de 197-201°C) como hemicitrato.

Ejemplo 228:

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se disolvieron 7-azaindol (Ind-86) (637 mg, 5,39 mmol) y la cetona Ket-3 (1,247
 10 g, 5,39 mmol) en KOH/MeOH 2N (50 ml) y se calentó 16h a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el MeOH por destilación y se mezcló la mezcla reactiva con H₂O (60 ml). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El residuo fue recristalizado en MeOH (20 ml). El
 15 Ejemplo 228 se obtuvo con un rendimiento de 929 mg como un sólido blanco (52%, Punto de fusión: 222-225°C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,25-1,52 (m, 1H), 1,84-1,99 (m, 1H), 1,99-2,13 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 13,42, 6,72 Hz, 2H), 5,97-6,12 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 7,92, 4,71Hz, 1H),
 20 7,10-7,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 8,12-8,22 (m, 2H), 11,54 (s, 1H)

Ejemplo 229:

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se disolvieron 7-azaindol (Ind-86) (591 mg, 5 mmol) y la Ket-4 (987 mg, 5
 25 mmol) en KOH/MeOH 2N (50 ml) y se calentó 16h a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el MeOH por destilación y la mezcla reactiva fue mezclada con H₂O (100 ml). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (4x30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El residuo fue recristalizado en MeOH (20 ml). El
 30 Ejemplo 229 se obtuvo con un rendimiento de 553 mg como un sólido blanco (37%, Punto de fusión: 142-145°C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 0,87 (t, J = 6,91Hz, 3H), 1,10-1,55 (m, 6H), 1,55-1,68 (m, 1H), 1,68-1, 48 (m, 1H), 1,85-2,02 (m, 1H), 2,03-2,60 (m, 9H), 6,02-6,23 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 7,91, 4,70 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,13-8,23 (m, 2H), 11,54 (s, 1H)

5 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 14,1, 23,0, 25,1, 25,8, 28,2, 29,8, 31,8, 37,6, 55,2, 115,3, 115,5, 116,9, 119,2, 122,4, 128,3, 130,1, 142,4, 149,0

Ejemplo 230:

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, citrato (1:2)

10 (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se disolvieron 7-azaindol (Ind-86) (294 mg, 2,49 mmol) y la Ket-10 (540 mg, 2,58 mmol) en KOH/MeOH 2N (20 ml) y se calentó 10h a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el MeOH por destilación y la mezcla reactiva fue mezclada con H₂O (40 ml). La fase acuosa fue extraída con diclorometano
15 (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. La (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina fue obtenida con un rendimiento de 740 mg (94%) como un sólido color beige.

20 Citrato de (±)-N,N-dimetil-N-[1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enil]amonio

Se disolvió la (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (640 mg, 2 mmol), bajo calor de ebullición, en isopropanol (20 ml) y se mezcló con ácido cítrico (385 mg, 2 mmol) disuelto en isopropanol caliente (5 ml). La preparación se dejó reposar 16h a 5°C. El precipitado blancoa generado
25 fue separado mediante frita de vidrio. El Ejemplo 230 fue obtenido con un rendimiento de 670 mg (65%, Punto de fusión: 107-110°C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,78-1,90 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 1H), 2,42 (s, 6H) 2,53-2,70 (m, 6H), 2,72-2,90 (m, 1H) 3,05-3,19 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 7,90, 4,62 Hz, 1H), 7,28-7,50 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,49 Hz, 2H),
30 8,12-8,23 (m, 2H), 11,58 (s, 1H)

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 25,9, 27,9, 30,1, 37,8, 38,9, 43,6, 62,0, 71,7, 114,3, 115,6, 116,7, 117,1, 123,0, 127,9, 128,2, 130,6, 136,5, 142,6, 148,9, 171,2, 176,0

Ejemplo 231:

5 (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol

Se disolvió 1H-indol (468 mg, 4 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 868 mg, 4 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,4 ml, 4,6 mmol). La preparación fue agitada 20h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (20 ml). La mezcla
10 fue agitada otros 20min. Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,2 g) fue mezclado con acetato de etilo (aprox. 10 ml), los compuestos insolubles fueron separados mediante frita de vidrio. La solución
15 clara obtenida fue purificada por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Se obtuvo una mezcla (230 mg) que contenía, además del producto deseado, cantidades pequeñas de un isómero (probablemente sustitución en posición del indol). Mediante trituración con etanol (aprox. 5 ml) se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 173 mg (13%, punto de fusión: 164-172°C) en
20 forma cristalina. La olefina obtenida (158 mg, 0,5 mmol) fue disuelta, bajo calor de ebullición, en isopropanol (20 ml) y mezclada con ácido cítrico (100 mg, 0,52 mmol) disuelto en isopropanol caliente (4 ml). Inmediatamente después de la adición del ácido, apareció un precipitado. Para completar el precipitado, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se dejó reposar 12h. El precipitado
25 fue separado mediante frita de vidrio y a continuación secado. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 109 mg (52%, punto de fusión: a partir de 98-102°C) como hemicitrato.

Ejemplo 232:

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol

30 Se disolvió KOH (56 mg, 1 mmol) en MeOH (10 ml). Se adicionaron 1H-indol (234 mg, 2 mmol) y la cetona (Ket-10, 434 mg, 2 mmol) y la mezcla se calentó

12h a reflujo. El curso la reacción se controló mediante DC. El sólido blanco generado se aspiró y lavó con H₂O (3x5 ml). Después de secar el sólido, se obtuvo la olefina deseada con un rendimiento de 250 mg (39%). Para la producción del clorhidrato, la olefina (250 mg, 0,785 mmol) se disolvió en etil metil cetona y se mezcló con EtOH/HCl 1,85N (0,65 ml). El sólido blanco así
 5 generado se secó. Se obtuvieron 265 mg del producto deseado (37%) con un punto de fusión de 193-195°C.

Ejemplo 233:

2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol,
 10 clorhidrato

Bajo argón, se disolvió la cetona (Ket-10, 217 mg, 1 mmol) junto con 2-benzo[b]tiofen-2-iletanol (Ind-89, 178 mg, 1 mmol) en diclorometano abs. (5 ml). A continuación se adicionó ácido metanosulfónico (3 ml). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con
 15 hielo (30 g). Precipitó un sólido incoloro, que fue suspendido en sosa cáustica 1N (10 ml) y triclorometano (30 ml) y agitado durante 30min. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con triclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos fueron concentrados a sequedad y el residuo (295 mg) separado mediante cromatografía en gel de sílice (40 g) con acetato de etilo/metanol
 20 (4:1). Se obtuvo la olefina deseada con un rendimiento del 14% (45 mg) como un sólido incoloro con un punto de fusión de 151-153°C. La olefina aislada (47 mg, 0,124 mmol) fue disuelta en etanol (5 ml) y mezclada con ácido clorhídrico 5N (0,04 ml, 0,2 mmol) en isopropanol. Después de 1h, se concentró la solución clara a 3 ml, se mezcló con dietil éter (40 ml) y se agitó 1h. El clorhidrato
 25 deseado fue obtenido como un sólido incoloro con un rendimiento del 75% (38 mg) y con un punto de fusión de 219-221°C.

Ejemplo 234:

2-(3-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclo-hex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol, clorhidrato

30 Bajo argón, se disolvió la cetona (Ket-11, 218 mg, 1 mmol) junto con 2-benzo[b]tiofen-2-iletanol (Ind-89, 178 mg, 1 mmol) en diclorometano abs. (5 ml).

A continuación se adicionó ácido metanosulfónico (3 ml). La preparación fue agitada 3d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con hielo (5 g) y agua (30 ml). Después de neutralización con NaHCO₃ (4,4 g, 52 mmol) y adición de NaOH 5N (1 ml), se adicionó diclorometano (10 ml). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (2x30 ml). Los extractos orgánicos fueron concentrados después a sequedad y el residuo separado (375 mg) mediante cromatografía en gel de sílice (45 g) con acetato de etilo/metanol (10:1), (4:1) y metanol. La olefina deseada fue obtenida con un rendimiento del 26% (100 mg) como un compuesto aceitoso incoloro. La olefina recién aislada (100 mg, 0,264 mmol) fue disuelta en etanol (5 ml) y mezclada con ácido clorhídrico 5N en isopropanol (0,104 ml, 0,52 mmol). Después de 2,5h, se concentró la solución clara a 3 ml, se mezcló con dietil éter (30 ml) y se agitó 1,5h. El clorhidrato fue obtenido como un sólido incoloro con un rendimiento del 67% (73 mg). No se pudo determinar un punto de fusión.

15 **Ejemplo 235:**

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol

Se disolvió 1-fenilsulfonil-1H-indol (Ind-90, 1,2 g, 4,66 mmol) en THF seco y se mezcló a -5°C (mezcla de hielo y sal común) en 30min con n-butilolitio (2,2 ml, 2,5N en solución en THF, 5,5 mmol). La mezcla reactiva fue agitada 2h a 0°C, antes de adicionar la cetona (Ket-10, 986 mg, 4,66 mmol) disuelta en THF seco (10 ml), manteniendo la temperatura, en 15min. A continuación se agitó la mezcla reactiva una hora más a 0°C y, después de retirar el enfriamiento, durante 5d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la preparación con una disolución saturada de NH₄Cl (30 ml) y se agitó 2h. La mezcla reactiva fue mezclada luego con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica fue separada, la fase acuosa extraída con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y concentrados. Debido a que no era posible obtener el producto deseado del producto bruto (1,8 g) mediante cristalización en 2-propanol (10 ml) con la suficiente pureza, se realizó una purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); EtOAc (1.000 ml)]. La olefina deseada se obtuvo así con un rendimiento de 490 mg (33%, punto de fusión 141-146°C).

4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1),
diastereómero polar

La olefina recién aislada (450 mg, 1,42 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético
glacial (33% HBr, 20 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn
5 en polvo (2 g, 16,95 mmol) en 2h y poco a poco. Después de la adición, se agitó
la mezcla reactiva 60min a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con
EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo
remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 5N (60 ml). La mezcla
acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas
10 combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con MgSO₄ y
concentradas. Debido a que la purificación por recristalización estaba limitada,
se purificó el producto bruto obtenido (400 mg) mediante cromatografía en
columna [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo, acetato de etilo/etanol 2:1,
metanol (en total 250 ml)]. El producto apolar fue obtenido con un rendimiento
15 de 106 mg (23%, punto de fusión: 159-164°C), el producto polar con un
rendimiento de 135 mg [30%, punto de fusión: 205-211°C (en 2-propanol)]. El
diastereómero polar recién obtenido (68 mg, 0,21 mmol) fue disuelto, bajo calor
de ebullición, en isopropanol (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (59 mg, 0,3
mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). Inmediatamente después de la
20 adición del ácido, apareció un precipitado. Para completar el precipitado, se
enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se dejó reposar 17h. El precipitado
fue separado mediante frita de vidrio y secado. El producto deseado se obtuvo
con un rendimiento de 83 mg (76%, punto de fusión: a partir de 194-197°C)
como citrato.

25 **Ejemplo 236:**

4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:1),
diastereómero apolar

El diastereómero apolar aislado según el Ejemplo 235 (100 mg, 0,31 mmol) fue
disuelto, bajo calor de ebullición, en isopropanol (5 ml) y se mezcló con ácido
30 cítrico (60 mg, 0,31 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml).
Inmediatamente después de la adición del ácido, apareció la precipitación. Para
completar el precipitado, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se dejó

reposar 17h. El precipitado fue separado mediante frita de vidrio y secado. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 103 mg (79%, punto de fusión: a partir de 231-233°C) como hemicitrato.

Ejemplo 237:

- 5 1-bencil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina, clorhidrato, mezcla de diastereómeros

El Ejemplo 228 (540 mg, 1,63 mmol) fue mezclado en metanol abs. (100 ml) con catalizador de paladio (Pd/C, 5%, 216 mg) y se hidrató 36h a TA (presión de hidrógeno: 3 bar). El catalizador fue eliminado con frita de vidrio, provista de
10 una capa de celite de 1 cm de altura. La frita fue lavada a fondo con metanol (1.000 ml). El disolvente fue eliminado en vacío por destilación. Se obtuvo la 1-bencil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina con un rendimiento de 350 mg (65%) como un sólido blanco. Se trataba de una mezcla de ambos diastereoisómeros. La mezcla de diastereoisómeros (350 mg, 1,05
15 mmol) fue disuelta en acetato de etilo (100 ml). A TA se adicionó gota a gota Me₃SiCl (265 µl, 2,1 mmol) y se agitó 1h. Apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 237 (350 mg, PP. 215-219°C, 90%) fue obtenido como un sólido blanco.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,39-1,94 (m, 4H), 2,01-2,316 (m, 4H), 2,57-2,58 (2 s, 6H), 2,80-3,00 (m, 3H), 7,23-7,48 (m, 6H), 7,53-7,91 (m, Hz, 1H), 8,30-8,44 (m, 1H), 8,53-8,80 (m, 1H), 10,03, 10,89 (2 s, 1H), 12,65 (s, 1H)
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 26,5, 28,8, 30,0, 31,4, 32,4, 32,6, 34,5, 37,3, 37,4, 66,02, 66,1, 114,6, 114,8, 119,8, 120,5,, 123,1, 123,8, 124,8, 126,2,
25 127,0, 127,2, 128,2, 128,6, 130,7, 131,2, 133,9, 134,2, 134,9, 135,3, 136,0, 138,9, 140,2

Ejemplo 238:

1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina, clorhidrato, 1 diastereómero (238)

- 30 El Ejemplo 229 (500 mg, 1,68 mmol) fue mezclado, en metanol abs. (100 ml), con catalizador de paladio (Pd/C, 5%, 200 mg) y se hidrató 36h a TA (presión

de hidrógeno: 3 bar). El catalizador fue eliminado con frita de vidrio provista de una capa de celite de 1 cm de altura. La frita fue lavada a fondo con metanol (1.000 ml). El disolvente fue eliminado en vacío por destilación. Se obtuvo la 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina con un
 5 rendimiento de 428 mg (85%) como un sólido blanco. Se obtuvo sólo uno de dos diastereoisómeros posibles. La 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina (425 mg, 1,42 mmol) fue disuelta en acetato de etilo (100 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (358 µl, 2,84 mmol) y se agitó 1h. Apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado
 10 con acetato de etilo (2x10 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 238 (435 mg, 91%) era un sólido incoloro.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 0,79-0,97(m, 4H), 1,21-1,48 (m, 5H), 1,53-1,71 (m, 3H), 1,74-1,88 (m, 3H), 1,97 (s, 6 H) 2,69-2,96 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,40-8,46 (m, 1H), 8,68 (d, J = 7,51Hz, 1H), 10,62-10,43
 15 (m, 1H), 12,88 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 13,8, 22,6, 24,6, 26,7, 28,7, 29,5, 32,6, 37,1, 37,3, 66,00 (s,1C), 114,8, 120,2, 123,7, 125,0, 134,1, 134,9, 139,3

Ejemplo 239:

4-(benzofuran-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclo-hex-3-enamina, clorhidrato

20 Una solución de benzo[b]furano (Ind-92, 612 mg, 5,12 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió bajo corriente de argón a -8°C. Después se adicionó cuidadosamente terc-butillitio (6,22 mmol, 4,14 ml, 1,5M en pentano) de manera que no se rebasó una temperatura de reacción de -5°C. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 2h a -5°C. A continuación se adicionó gota a
 25 gota una solución de la cetona (Ket-3, 1,198 g, 5,18 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0°C. La mezcla fue agitada 1h a 0°C y a continuación 4d a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue desactivada con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron
 30 secadas con sulfato sódico. A continuación se eliminó el disolvente en vacío. La purificación se realizó por cromatografía flash [gel de sílice, ciclohexano/EtOAc (8:2)]. Se obtuvieron 380 mg (21%) del ciclohexanol con un punto de fusión de

121-124°C. Se calentó una solución del ciclohexanol recién aislado (250 mg, 0,72 mmol) en ácido bromhídrico (5 ml, 48%) 15min a reflujo. La mezcla reactiva enfriada fue ajustada a pH 9 con una disolución de NaOH 5N. A continuación se extrajo la mezcla con diclorometano (4x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico. A continuación se eliminó el disolvente en vacío. La purificación se realizó por cromatografía flash [gel de sílice, ciclohexano/EtOAc (1:1)]. Se obtuvieron 170 mg (71%) de la olefina deseada. Para la producción del clorhidrato, se disolvió la olefina recién obtenida (170 mg, 0,512 mmol) en etil metil cetona (5 ml), se mezcló con clorotrimetilsilano (105 mg, 0,769 mmol) y se agitó 45min a TA en el recipiente de reacción abierto. El sólido generado fue aspirado. Se obtuvo el clorhidrato con un rendimiento de 160 mg (61%) como un sólido blanco y con un punto de fusión de 115-119°C.

Ejemplo 240:

15 N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato (1:1)

Se disolvió 3-metilbenzofurano (354 mg, 3 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 651 mg, 3 mmol) en diclorometano (25 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,3 ml, 3,4 mmol). La preparación se agitó 20h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada 20min. Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (950 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Se obtuvo la olefina deseada con un rendimiento de 348 mg (35%) como un aceite pegajoso. La olefina recién aislada (331 mg, 1 mmol) fue disuelta, bajo calor de ebullición, en isopropanol (10 ml) y mezclada con ácido cítrico (192 mg, 1 mmol) disuelto en isopropanol caliente (5 ml). La solución fue guardada 15h a 5°C. Los cristales generados fueron separados mediante frtía de vidrio. Los cristales se derrieron en el aire, por lo que fueron envasados rápidamente en una probeta y secados en vacío. El citrato deseado se obtuvo con un rendimiento de 185 mg (35%) como un sólido vidrioso.

Ejemplo 241:

2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzofuran-3-il)etanotiol,
citrate (1:1)

Bajo argón, se preparó la cetona (Ket-10, 2,06 g, 9,5 mmol) junto con 2-
5 (benzofuran-3-il)etanotiol (Ind-94, 1,70 g) en diclorometano abs. (25 ml). A
continuación se adicionó ácido metanosulfónico (680 µl, 10,45 mmol). La
preparación se agitó 4d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la preparación
con H₂O (15 ml). La fase acuosa fue separada y extraída con diclorometano
(3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂SO₄ 2N. La
10 fase diclorometano fue concentrada en evaporador rotativo. El residuo amarillo
pegajoso fue lavado con dietil éter (3x10 ml). La solución etérea lavada se
desechó. El residuo remanente fue mezclado a continuación con NaOH 2N (20
ml). La mezcla resultante fue extraída con dietil éter (3x15 ml). La fase éter se
secó con sulfato sódico y concentró en evaporador rotativo. El residuo así
15 obtenido fue purificado por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g);
acetato de etilo, etanol (9:1)]. La olefina deseada fue obtenida como un aceite
viscoso con un rendimiento de 381 mg (10%, referida a la cetona usada). La
olefina recién aislada (350 mg, 0,928 mmol) fue disuelta en etanol hirviente (8
ml), mezclada con una solución de ácido cítrico (178 mg, 0,928 mmol) en etanol
20 caliente (2 ml), agitada durante 10min y mantenida a TA. A continuación la
preparación se colocó en un refrigerador a 5°C. Así se obtuvo un precipitado
blanco, cuya consistencia a temperatura ambiente no era estable. Por ello, se
eliminó el etanol a aprox. 5°C y el residuo sólido remanente se secó en vacío. El
citrate de la olefina fue obtenido como un sólido vidrioso con un rendimiento de
25 252 mg (47%) y un punto de fusión de 55-57°C.

Ejemplo 242:

N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina,
citrate (1:1)

Se disolvió 3-metilbenzo[b]tiofeno (Ind-95, 0,27 ml, 2 mmol) junto con la cetona
30 (Ket-10, 434 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido
trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 2,3 mmol). La preparación fue agitada 2d a TA,
precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla

reactiva con NaOH 2N (10 ml) y se agitó 20min. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y concentrados. El producto bruto obtenido (856 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Se obtuvo la olefina deseda con un rendimiento de 380 mg (54%) como un aceite pegajoso. Mediante trituración con metanol (3 ml) se formaron cristales. El sólido obtenido (295 mg, punto de fusión: 49-52°C) se volvió nuevamente pegajoso al reposar. La olefina recién aislada (295 mg, 0,85 mmol) fue disuelta, bajo calor de ebullición, en metanol (30 ml) y mezclada con ácido cítrico (163 mg, 0,85 mmol) disuelto en metanol caliente (2 ml). Como no se obtuvo un precipitado, el disolvente se eliminó y se obtuvo el citrato deseado (458 mg, 100%).

Ejemplo 243:

N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), uno de 2 diastereómeros posibles

Se disolvió 3-metilbenzo[b]tiofeno (Ind-95, 0,27 ml, 2 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 434 mg, 2 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml) y se agitó 50h a TA. A continuación se adicionó a la preparación Sn en polvo (1 g, 8,5 mmol) en 30min y poco a poco a TA. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 20h. Para el procesamiento, se concentró la mezcla en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado por adición de NaOH 5N (40 ml). La solución obtenida se mezcló con diclorometano y se extrajo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (552 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: 1. EtOAc; 2. EtOAc/EtOH 2:1). Además de la olefina (120 mg), se obtuvo uno de dos de productos de reducción diastereoisómeros posibles con un rendimiento de 200 mg (28%). El producto de reducción aislado (224 mg, 0,64 mmol) fue disuelto, bajo calor de ebullición, en metanol (5 ml) y mezclado con ácido cítrico (124 mg, 0,64 mmol) disuelto en metanol caliente (2 ml). Debido a que no se obtuvo un precipitado, se eliminó el disolvente. El residuo sólido obtenido fue triturado con diclorometano. Se obtuvo el producto deseado (271 mg, 78%) como citrato y

con un punto de fusión de 178-179°C.

Ejemplo 244:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina,
citrato (1:1), 1 diastereómero

- 5 La base libre del Ejemplo 230 (300 mg, 0,95 mmol) fue mezclada en metanol abs. (40 ml) con catalizador de paladio (Pd/C, 5%, 120 mg) e hidratada 36h a TA (presión de hidrógeno: 3 bar). El curso de la reacción fue controlado mediante DC. El catalizador fue eliminado con frita de vidrio provista de una capa de celite de 1 cm de altura. La frita fue lavada a fondo con metanol (1.000
- 10 ml). El disolvente fue eliminado en vacío por destilación. El producto bruto obtenido (310 mg) se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (20 g); MeOH (500 ml)]. Se obtuvo la N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina (1 diastereómero) con un rendimiento de 180 mg (60%) como un sólido blanco. El sólido (180 mg, 0,56 mmol) fue disuelto, bajo
- 15 calor de ebullición, en isopropanol (10 ml) y mezclado con ácido cítrico (108 mg, 0,56 mmol) disuelto en isopropanol caliente (3 ml). La preparación se dejó reposar 16h a 5°C. El precipitado blanco generado fue separado mediante frita de vidrio. Se obtuvo el Ejemplo 244 con un rendimiento de 173 mg (60%, punto de fusión: 130-133°C).
- 20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,18-1,45 (m, 2H), 1,84-2,15 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,52-2,67 (m, 4H), 2,78-3,02 (m, 3H), 6,82-6,96 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,39-7,59 (m, 3H), 7,59-7,77 (m, 3H), 8,03-8,18 (m, 1H), 11,24 (s, 1H)
- ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δppm: 29,2, 31,1, 34,1, 37,5, 44,0, 66,6, 71,4, 114,5, 117,6, 118,1, 120,9, 126,6, 128,6, 128,7, 129,2, 132,2, 142,2, 148,7,
- 25 171,21, 176,5

Ejemplo 246:

1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, diastereómero apolar

- A una suspensión del Ejemplo 247 (base libre) (115 mg, 0,40 mmol) en etanol
- 30 (15 ml) se adicionó, a TA, dimetilamina (324 mg, 2,36 mmol; 33% en etanol,

0,76 g/ml). La mezcla reactiva fue agitada 9h a 59°C (temperatura de baño de aceite). A continuación se eliminaron de la mezcla reactiva, en vacío, los componentes volátiles. El residuo fue mezclado con dietil éter (3 ml). La mezcla se mantuvo 3d a 0°C. Se obtuvo un precipitado. La solución sobrenadante fue
 5 decantada. El Ejemplo 244 (PF. 54-57°C) fue obtenido como un sólido incoloro con un rendimiento de 50% (64 mg, 0,15 mmol).

Ejemplo 247:

(±)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

10 La base libre del Ejemplo 17 (diastereómero apolar, 279 mg, 0,84 mmol) fue disuelta en dimetilformamida/tetrahidrofurano (20 ml, 1:1) y la solución transparente color amarillo claro se mezcló con hidruro sódico (60% suspensión en aceite mineral, 70 mg, 1,75 mmol). A continuación precipitó un sólido claro de la mezcla reactiva. Se agitó 1h a 57°C (temperatura de baño de aceite).
 15 Luego se adicionó a esta temperatura epiclorhidrina (163 mg, 1,76 mmol; 1,183 g/ml). Se agitó durante 1h a 57°C (temperatura de baño de aceite). A continuación se mezcló la mezcla reactiva con agua (30 ml) y dietil éter (20 ml). La mezcla fue agitada 10min. Se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas
 20 (acetato de etilo y dietil éter) fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (3x10 ml), secadas con sulfato sódico secado y filtradas. A continuación se eliminaron completamente los componentes volátiles en vacío. Se obtuvieron 406 mg de (±)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina. El producto bruto fue usado en la transformación
 25 posterior sin más purificación. La (±)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (62 mg, 0,16 mmol) fue disuelta en etanol en ebullición (5 ml). Se adicionó entonces ácido cítrico (34 mg, 0,18 mmol). La solución clara fue agitada bajo calor de ebullición durante 3h. A continuación se enfrió la mezcla reactiva a temperatura ambiente y se dejó reposar 24h a esta
 30 temperatura. Precipitó un sólido microcristalino incoloro. Éste fue retirado por filtración y lavado con etanol (2x5 ml). Se obtuvieron 69 mg (0,12 mmol; 75%) del Ejemplo 247 (punto de fusión: 175-178°C).

Ejemplo 248:

4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina,
diastereómero apolar

Se preparó la base libre del Ejemplo 17 (diastereómero apolar, 176 mg, 0,53 mmol), bajo atmósfera de argón, en dimetilformamida anhidra (15 ml) y se mezcló con hidruro sódico (60% suspensión en aceite mineral, 21 mg, 0,53 mmol). La mezcla reactiva fue agitada 1h a TA y a continuación enfriada en baño de hielo a 0°C. A la solución amarillenta se adicionó yoduro de metilo (150 mg, 0,06 ml, 1,06 mmol, 2,28 g/ml), inmediatamente se decoloró. La mezcla reactiva fue calentada durante 2h a TA y durante luego durante una noche. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con una disolución de hidróxido sódico 2N (10 ml) y agua (10 ml) y se agitó durante 10min. La mezcla turbia se dejó reposar durante una noche y se filtró al día siguiente. El sólido incoloro obtenido se secó en vacío. Se aislaron 135 mg (0,39 mmol; 73%) del Ejemplo 248 (punto de fusión: 209-212°C).

Ejemplo 249:

2-(4-butil-4-{dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:2),
diastereómero apolar

A una solución de la base libre del Ejemplo 125 (diastereómero apolar, 115 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se adicionó, a TA, bajo agitación y exclusión de humedad, una solución 1M de BBr₃ en diclorometano (1 ml, 1 mmol). Después de 10min se obtuvo un precipitado. La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento se mezcló la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se agitó 24h. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. Se obtuvo el 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol con un rendimiento de 107 mg (99%). El 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero apolar, 107 mg, 0,32 mmol) fue disuelto en isopropanol caliente (50 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico en isopropanol (62 mg, 0,32 mmol, 2 ml). La mezcla se agitó 2h a TA. El sólido blanco precipitado fue aspirado, obteniéndose el Ejemplo 249 con un

rendimiento de 47 mg (27%) con un punto de fusión de 197-208°C.

Ejemplo 250:

2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1),
diastereómero polar

- 5 A una solución de la base libre del Ejemplo 126 (diastereoisómero polar, 263 mg, 0,77 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) se adicionó, a TA, bajo agitación y exclusión de humedad, una solución 1M de BBr₃ en diclorometano (0,66 ml, 0,66 mmol). Después de 10min se obtuvo un precipitado. La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla
- 10 con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se agitó 24h. Se separó el sólido ubicado entre fases (100 mg) y se agitó en una mezcla de una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y acetato de etilo (10 ml) durante 1h. La fase orgánica fue separada. El residuo acuoso fue extraído con acetato de etilo (5x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y
- 15 concentradas. Se obtuvo el 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol con un rendimiento de 35 mg (13%). El filtrado fue extraído nuevamente con diclorometano (4x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. Se obtuvo el 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereoisómero polar)
- 20 con un rendimiento total de 135 mg (53%). El 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereoisómero polar) (135 mg, 0,41 mmol) fue disuelto en isopropanol caliente (30 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico en isopropanol (79 mg, 0,41 mmol, 3 ml). La mezcla se agitó 2h a TA. El sólido color beige fue aspirado, obteniéndose el Ejemplo 250
- 25 con un rendimiento de 160 mg (74%), punto de fusión 145-159°C.

Ejemplo 251:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-
1H-indol

- 30 Se disolvió el Ind-14 (667 mg, 3 mmol) junto con la cetona Ket-12 (671 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometano-sulfónico (0,660 ml, 7,43 mmol). La preparación fue agitada 64h a TA,

precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó 60min. Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,33 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (1650 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 251 como un sólido amarillo (373 mg, 29%, PF.: 189-193°C).

10 **Ejemplo 252:**

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorfenil)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se disolvió el Ind-14 (667 mg, 3 mmol) junto con la Ket-13 (706 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,660 ml, 7,43 mmol). La preparación fue agitada 64h a TA, precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó 60min. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados. El producto bruto obtenido (1,33 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (1.100 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (900 ml)]. El producto obtenido (425 mg) fue recristalizado de metil etilc etona (2,5 ml) (a -5°C), obteniéndose el Ejemplo 252 como un sólido amarillo claro (309 mg, 23%, punto de fusión: 194-198°C).

Ejemplo 253:

(±)-2-(4-butil-4-{pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se disolvió el Ind-14 (667 mg, 3 mmol) junto con la Ket-14 (671 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,613 ml, 6,9 mmol). La preparación se agitó 64h a TA, precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N

(30 ml) y metanol (10 ml). La mezcla fue agitada 60min. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados. El producto bruto obtenido (1,35 g) fue purificado por
 5 cromatografía en columna [gel de sílice 60 (90 g); acetato de etilo/metanol 1:1 (2.400 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 253 como un sólido color beige (292 mg, 23%, punto de fusión: 187-195°C).

Ejemplo 254:

(±)-2-(4-(metilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
 10 (254)

Se disolvió el Ind-14 (667 mg, 3 mmol) junto con la Ket-15 (610 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,613 ml, 6,9 mmol). La preparación fue agitada 64h a TA, precipitando un
 15 aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó otros 60min. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto obtenido (1,47 g) fue purificado
 20 por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (90 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1.200 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (1.200 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 254 como un sólido amarillo claro (578 mg, 47%, punto de fusión: 168-172°C).

Ejemplo 255:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol,
 citrato (1:1)

25 Se disolvió el Ind-10 (686 mg, 5,24 mmol) junto con la Ket-12 (1,17g, 5,24 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml, 5,6 mmol). La preparación se agitó 20h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con H₂O (20 ml), precipitando una sustancia pegajosa. La mezcla se agitó 10min, a continuación se separó la fase acuosa,
 30 que contenía cantidades menores de la cetona transformada (< 100 mg). La fase orgánica y el sólido pegajoso fueron mezclados con una disolución

saturada de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla de disolventes fue agitada a TA (60 min) hasta que se había disuelto toda la sustancia. Después de la separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados con

5 MgSO₄ y concentrados. El producto bruto obtenido (2 g) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (10 g); EtOAc (100 ml)]. se obtuvo el (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol obtenido con un rendimiento de 882 mg (50%) como un sólido (Punto de fusión: 183-192°C). El (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohex-1-enil)-3-

10 metil-1H-indol (168 mg, 0,5 mmol) fue disuelto, bajo calor de ebullición, en isopropanol (15 ml) y mezclado con ácido cítrico (102 mg, 0,53 mmol) disuelto en isopropanol caliente (2 ml). Después de la adición del ácido se obtuvo un precipitado. Para completar el precipitado, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y mantuvo 17h a esta temperatura. El precipitado fue separado

15 mediante frita de vidrio y secado. Se obtuvo el Ejemplo 255 con un rendimiento de 163 mg (61%) como un sólido.

Ejemplo 256:

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

20 **Ejemplo 257:**

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

25 La base libre del Ejemplo 255 (436 mg, 1,3 mmol) fue absorbida en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 30 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, en 4h, Sn en polvo (4g, 33 mmol) poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 18h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y el volumen de disolventes fue concentrado en evaporador

30 rotativo a aprox. 10 ml. El residuo remanente fue adicionado a 200 ml de agua. El sólido precipitado fue separado mediante filtración y mezclado a continuación

con NaOH 2N (50 ml). La mezcla obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con MgSO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (380 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (10 g); EtOAc (150 ml)]. Se obtuvo la N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 108 mg (24%) como un sólido blanco y un punto de fusión de 191-197°C (en metanol). El diastereómero polar se obtuvo con un rendimiento de 70 mg (16%) como un sólido blanco y un punto de fusión de 218-225°C.

10 N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

La N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diast. apolar) (91 mg, 0,27 mmol) fue disuelta, bajo calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y mezclada con ácido cítrico (60 mg, 0,31 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). Apareció de inmediato un precipitado. Para completar el precipitado, se enfrió la preparación a 5°C (refrigerador) y se mantuvo 2h a esta temperatura. El precipitado fue separado en frita de vidrio y secado. Se obtuvo el Ejemplo 256 con un rendimiento de 81 mg (68%, punto de fusión: 196-198°C).

20 N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

Se disolvió la N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar) (64 mg, 0,19 mmol), bajo calor de ebullición, en isopropanol (4 ml) y se mezcló con ácido cítrico (52 mg, 0,27 mmol) disuelto en isopropanol caliente (1 ml). Se eliminó el disolvente y el residuo fue absorbido en metanol (10 ml). La solución fue mezclada luego con agua (3 ml) y el metanol retirado en evaporador rotativo. El precipitado obtenido fue separado en frita de vidrio y secado. Se obtuvo el Ejemplo 257 con un rendimiento de 62 mg (75%, punto de fusión a partir de 168°C).

30 **Ejemplo 258:**

(±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

Se disolvieron la cetona Ket-14 (800 mg, 3,58 mmol) y el indol Ind-10 (470 mg, 3,58 mmol) en diclorometano abs. (50 ml), se mezcló con ácido trifluorometano-sulfónico (0,953 ml, 1,61g, 10,74 mmol) y se agitó 18h a TA. La preparación fue
 5 mezclada con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y se agitó 1h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo era un aceite marrón (1,24 g), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/
 10 metanol 4:1 (500 ml), metanol (600 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 258 como un sólido color beige con un rendimiento de 36% (426 mg).

Ejemplo 259:

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, bromhidrato, diastereómero apolar

Ejemplo 260:

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-N-metil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina

Se disolvió 3-metilindol (Ind-10, 393 mg, 3 mmol) junto con la Ket-15 (609 mg, 3 mmol) en diclorometano (25 ml) y se mezcló con ácido trifluorosulfónico (0,4 ml, 4,5 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (20 ml) y se agitó 20min a TA. Después de la separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados
 20 con Na₂SO₄ y concentrados. El producto bruto ((±)-N-metil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina) fue obtenido con un rendimiento de 945 mg (99%) como un aceite amarillo y se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, bromhidrato, diastereómero apolar (259) y N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-

fenilciclohexanoamina (diastereómero polar)

Se disolvió ($\pm$)-N-metil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (900 mg, 2,8 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 30 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1,66 g, 14 mmol) en 20min poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 9d (un tiempo mucho más corto probablemente hubiera sido suficiente) a TA. Se obtuvo una solución clara. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante adición de NaOH 5N (50 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con acetato de etilo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. El producto bruto (1 g) fue obtenido como mezcla de base y bromhidrato y se pudo separar mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (250 ml), metanol (250 ml)]. El producto apolar (259) fue obtenido como bromhidrato con un rendimiento de 67 mg (6%) y un punto de fusión de 288-298°C. El producto polar (N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina) fue aislado como base con un rendimiento de 390 mg (39%).

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,80 (psd, 2H), 2,03 (pst, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,36-2,70 (m, 4H, [con resonancia de DMSO-d₅]), 3,05 (pst, 1H), 4,43 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,32-7,58 (m, 4H), 7,68 (psd, 1H), 9,37 (s, vbr, 2H), 11,10 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,3, 26,3, 26,8, 32,1, 32,4, 61,2, 103,8, 110,3, 117,6, 117,9, 120,2, 126,2, 128,4, 128,6, 128,9, 135,1, 139,1, 139,2 [ancho]

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (diast. polar) (390 mg, 1,22 mmol) en isopropanol caliente (250 ml) y se mezcló con una solución en etanol de ácido cítrico (234 mg, 1,22 mmol, 5 ml). La mezcla se agitó 2h a TA. El sólido precipitado fue aspirado. Se obtuvo el Ejemplo 260 con un rendimiento de 270 mg (43%, sólido blanco) y un punto de fusión a partir de

189°C.

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,54 (psq, 2H), 1,83 (psd, 2H), 2,05-2,20 (m, 8H), 2,76-3,03 (m, 3H), 3,38 (s, br, 3H [agua más abajo]), 6,91 (dqu, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,32 (psd, 1H), 7,40-7,65 (m, 4H), 7,71 (psd, 1H), 10,41 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,3, 25,8, 27,8, 32,2, 35,2, 61,7, 104,0, 110,5, 117,3, 117,9, 119,9, 128,3, 128,6, 128,8, 129,0, 134,4, 135,0, 138,1

Ejemplo 261:

10 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 262:

1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero polar

15 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

El Ejemplo 263 (450 mg, 1,3 mmol) fue suspendido en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 15 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (771 mg, 6,5 mmol) en 10min poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 48h a TA. Se obtuvo una solución clara. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante adición de NaOH 5N (30 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. El producto bruto obtenido (300 mg) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); 1. acetato de etilo (150 ml), 2. metanol (150 ml)]. Se obtuvo la 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diast. apolar) con un rendimiento de 130 mg (29%). El diastereoisómero polar fue aislado con un rendimiento de 130 mg (29%).

1-{3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
citrato (2:1), diastereómero apolar (261)

Se disolvió 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina (diastereoisómero apolar) (120 mg, 0,34 mmol) en isopropanol caliente
5 (110 ml) y se mezcló con una solución en etanol de ácido cítrico (66 mg, 0,34
mmol, 3 ml). La mezcla se agitó 2h a TA. El sólido precipitado fue aspirado. El
Ejemplo 261 fue obtenido con un rendimiento de 90 mg (59%, sólido blanco)
con un punto de fusión de 228-237°C.

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,4-1,72 (m, 4H), 2,02-2,24 (m, 9H),
10 2,66 (dd, 2H), 2,78 (psd, 2H), 2,93 (pst, 1H), 6,90 (dqu, 2H), 7,14 (psd, 1H),
7,27-7,43 (m, 2H), 7,46-7,69 (m, 3H), 10,38 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,4, 29,9, 32,8, 34,9, 37,7, 59,1 (br),
72,09, 103,7, 110,6, 113,4 (d), 113,7 (d), 117,2, 117,8, 119,7, 122,7 (d), 128,8,
129,1 (d), 135,1, 139,5, 142,1 (br), 162,0 (d), 172,2, 175,1

15 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
citrato (2:1), diastereómero polar (262)

La 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diast.
polar) (120 mg, 0,34 mmol) fue disuelta en isopropanol caliente (50 ml) y
mezclada con una solución en etanol de ácido cítrico (66 mg, 0,34 mmol en 3
20 ml). La mezcla se agitó 2h a TA. El sólido precipitado fue aspirado,
obteniéndose el Ejemplo 262 con un rendimiento de 64 mg (42%) y un punto de
fusión de 276-285°C.

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,45 (psq, 2H), 1,81 (psd, 2H), 2,06-
2,25 (m, 5H), 2,35 (s, br, 6H), 2,91 (pst, 1H), 2,99 (psd, 2H), 6,90 (dqu, 2H),
25 7,14 (psd, 1H), 7,27-7,43 (m, 2H), 7,46-7,69 (m, 3H), 10,38 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,3, 28,1, 30,9, 34,8, 37,3, 66,4 (br),
104,0, 110,5, 115,7 (d), 116,5 (d), 117,3, 117,9, 119,9, 125,5, 128,6, 130,6 (d),
135,0, 138,1, 162,6 (d), un C_{ipso} (n.s.)

Ejemplo 263:

30 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

3-metilindol (Ind-10, 393 mg, 3 mmol) fue disuelto junto con la Ket-13 (705 mg, 3 mmol) en diclorometano (25 ml) y mezclado con ácido trifluorometano-sulfónico (0,4 ml, 4,5 mmol). La preparación se agitó 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (20 ml) y se agitó 5 20min a TA. Después de separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto fue obtenido con un rendimiento de 1 g (100%) como un aceite amarillo. El aceite fue disuelto en metanol caliente (10 ml). La mezcla fue puesta a TA y se 10 mantuvo 17h en refrigerador para completar la cristalización. Mediante filtración se separó el Ejemplo 263 con un rendimiento de 480 mg (48%) como un sólido amarillo claro y con un punto de fusión de 157-163°C.

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,74 (pst, 1H), 2,05-2,15 s con m, 8H), 2,23 (s, 3 H), 2,46 (m [bajo DMSO-D₅], br, 1H), 2,67 (psq, 2 H), 6,17 (s, 15 1H), 6,88-7,10 (m, 3H), 7,18-7,42 (m, 5H), 10,56 (s, 1H)

Ejemplo 264:

2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero polar

Ejemplo 265:

20 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero apolar

(±)-N-(1-benzil)-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetilamina

Se disolvió 5-metoxiescatol (Ind-9, 806 mg, 5 mmol) junto con la Ket-3 (1,15 g, 5 mmol) en diclorometano (40 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,65 ml, 7,5 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (20 ml) y se agitó 20min a TA. Después de separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados 25 fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto fue obtenido con un rendimiento de 2 g (98%) como un aceite amarillo y se usó 30

sin más purificación en la siguiente reacción.

1-bencil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina
(diastereómero polar y apolar)

Se suspendió (±)-N-[1-bencil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-
5 N,N-dimetilamina (1,97 g, 5,26 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 30 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (3,12 g, 26,3 mmol) en 30min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 48h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente
10 fue basificado por adición de NaOH 5N (100 ml). La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (1,7 g) fue disuelto en acetato de etilo (10 ml). La mezcla fue mantuvo 2h en refrigerador para la cristalización. Por
15 filtración se separó la 1-bencil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 500 mg (25%) como un sólido color beige. La lejía madre fue concentrada y purificada mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (150 g); EtOAc (1.000 ml)]. El producto polar fue obtenido con un rendimiento de 134 mg (7%) como
20 un aceite marrón.

2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1),
diastereómero polar (264)

A una solución de 1-bencil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereoisómero polar, 130 mg, 0,345 mmol) en
25 diclorometano anhidro (20 ml) se adicionó, a TA, bajo agitación y exclusión de humedad, una solución 1M de BBr₃ en diclorometano (1,03 ml, 1,03 mmol). Después de 10min apareció un precipitado. La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se agitó 48h. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa
30 extraída con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas. El 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-

3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero polar) se obtuvo con un rendimiento de 63 mg (50%). Se disolvió el 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero polar) (63 mg, 0,173 mmol) en isopropanol caliente (10 ml) y se mezcló con solución de ácido cítrico en isopropanol (34 mg, 0,173 mmol, 2 ml). La mezcla fue agitada 2h a TA. El sólido blanco fue aspirado. Se obtuvo el Ejemplo 264 con un rendimiento de 55 mg (57%) y un punto de fusión de 165-173°C.

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,64-2,08 (m, 10H), 2,10 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,54 (dd, 8H), 2,62-2,90 (m, 3 H), 3,24 (s, br, 2 H), 4,33 (s, br, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 8,47 (s, br, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,50-12,00 (s, vbr, 2H),

2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero apolar (265)

A una solución de 1-bencil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar, 437 mg, 1,16 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se adicionó, a TA, bajo agitación y exclusión de humedad, una solución 1M de BBr₃ en diclorometano (3,48 ml, 3,48 mmol). Después de 10min apareció un precipitado. La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se agitó 48h. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas. El 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero apolar) se obtuvo con un rendimiento de 291 mg (69%). Se disolvió N-[1-bencil-4-(5-hidroxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-dimetilamina (diastereómero apolar) (291 mg, 0,8 mmol) en isopropanol caliente (30 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico en isopropanol (154 mg, 0,8 mmol, 2 ml). La mezcla fue agitada 2h a TA. El sólido blanco fue aspirado. El Ejemplo 265 fue obtenido con un rendimiento de 300 mg (67%) y un punto de fusión de 224-239°C.

¹H-NMR (300 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,25 (t, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,75-2,20 (m, br, 7H), 2,53 (s, br, 6H), 2,64 (dd, 4H), 2,71-2,89 (m, 3 H), 6,47 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 8,82 (s, br, 1H), 10,05 (s, 1H),

10,20-11,80 (s, vbr, 4 H)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,3, 25,9, 31,4, 34,7, 36,4, 36,9, 43,8, 59,7 (br), 71,7, 101,6, 102,9, 109,8, 110,8, 126,0, 127,9, 129,4, 129,5, 130,8, 137,7, 139,9, 150,0, 171,4, 176,3

5 **Ejemplo 266:**

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato (1:1), diastereómero apolar

Ejemplo 267:

10 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato (1:1), diastereómero polar

2-[4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil]-3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (diastereómero polar y apolar)

El Ejemplo 253 (228 mg, 0.533 mmol) fue disuelto en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (0,633 g, 5,33 mmol) en 40min y poco a poco. La preparación fue agitada otros 20min. A continuación se diluyó la mezcla con diclorometano (100 ml). Luego se adicionó una solución 5N de NaOH (60 ml) lentamente bajo enfriamiento, de manera que la temperatura no rebasó 25°C. La mezcla fue agitada 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄, filtradas y se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo un aceite (230 mg). Después de separación de estas mezclas por cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (550 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (500 ml), metanol (800 ml)] se obtuvo el 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol (diastereómero apolar, 106 mg, sólido blanco, 46%, punto de fusión 176-179 °C) y el diastereoisómero polar (46 mg, 20%, punto de fusión 165-175°C) como sólidos color beige.

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato (1:1), diastereómero apolar (266)

30 Se disolvió 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

(diastereoisómero a polar, 80 mg, 0,186 mmol) en diclorometano (1 ml) y se mezcló con ácido cítrico (40 mg, 0,208 mmol) disuelto en acetato de etilo (6 ml). Durante la adición del ácido apareció un precipitado. A continuación se agitó la mezcla 2h a 23°C y luego se filtró. El precipitado fue lavado con acetato de etilo (2x0,5 ml). El ejemplo 266 fue obtenido como un sólido blanco con un

5 rendimiento del 94% (109 mg) y con un punto de fusión de 132-139°C.
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,01 (t, J = 6,94, 3H), 1,14-1,49 (m, 6H), 1,49-1,64 (m, 2H), 1,62-1,85 (m, 4H), 1,85-2,23 (m, 6H), 2,42-2,63 (m, 1H), 2,71-2,93 (m, 4H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,16-3,62 (m, 4H),
 10 6,91-7,07 (m, 2H), 7,12 (d, J = 5,05 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,83 Hz, 2H)
¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm: 14,3, 24,3, 25,6, 26,3, 27,2, 27,5, 32,4, 32,9, 35,0, 37,4, 45,0, 49,3, 67,3, 74,5, 109,1, 112,2, 118,7, 119,6, 121,9, 126,3, 129,2, 137,3, 140,2, 149,2, 154,8, 175,2, 179,4

15 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato (1:1), diastereómero polar (267)

Se disolvió 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol (diastereoisómero polar, 44 mg, 0,102 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (22 mg, 0,114 mmol) disuelto en acetato de etilo (4 ml). Durante la adición del ácido apareció un precipitado. A continuación se agitó la

20 mezcla 2h a 23°C, luego se filtró y el precipitado se lavó con acetato de etilo (2x0,5 ml). El Ejemplo 267 fue obtenido como un sólido color beige con un rendimiento del 93% (59 mg) y un punto de fusión de 105-112°C.
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,04 (t, J = 7,05 Hz, 3H), 1,28-1,56 (m, 6H), 1,62-1,81 (m, 4H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 4H), 2,46-2,66 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 35,74, 15,44 Hz, 4H), 2,93-3,04 (m, 2H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 4H), 6,92-7,01 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,13 (d, J = 5,15 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 8,26-8,42 (m, 2H)
 25 30 ¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm: 14,3, 24,1, 24,7, 25,6, 26,3, 29,3, 31,2, 32,2, 35,7, 37,3, 44,7, 48,4, 49,1, 67,6, 74,1, 109,2, 111,7, 118,8, 119,6, 121,8, 126,3, 129,2, 137,5, 139,8, 149,2, 154,8, 174,7, 179,0

Ejemplo 268:

(±)-2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

Se disolvió el indol (Ind-10, 525 mg, 4 mmol) junto con la cetona (Ket-16, 917 mg, 4 mmol) en diclorometano (80 ml) y se mezcló con ácido trifluorometano-sulfónico (0,54 ml, 6 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 5N (40 ml) y se agitó 20min a TA. Después de la separación de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); metanol (500 ml)]. Sin embargo contenía aún educto (aproximadamente un 40%). Se obtuvieron 730 mg (53%) de una mezcla de olefina y cetona. Esta fue usada sin más purificación para la siguiente reacción.

2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1),
diastereómero polar

La olefina recién producida (730 mg, 2,11 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 20 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (2,5 g, 21 mmol) en 40min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 16h a TA. Se obtuvo una solución clara. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 5N. La mezcla acuosa obtenida fue extraída con diclorometano (4x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto (0,6 g) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); metanol (500 ml)]. El diastereómero apolar fue obtenido con un rendimiento de 220 mg (30%). El diastereómero polar fue obtenido con un rendimiento de 165 mg (22%). Para la producción del citrato, se disolvió el diastereómero polar recién producido (165 mg, 0,48 mmol) en metanol caliente (100 ml) y se mezcló con ácido cítrico (185 mg, 0,96 mmol). La solución clara se dejó reposar 16h a 4°C. El citrato blanco precipitado fue aspirado y secado. El citrato (Ejemplo 268) fue obtenido con un rendimiento de 180 mg (67%) y un

punto de fusión de 150-155°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34-1,59 (m, 2H), 1,65-2,02 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,55 (dd, J = 25,02, 15,10 Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 2H), 2,86-3,06 (m, 1H), 3,40-3,62 (m, 4H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 10,34 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,3, 15,4, 27,7, 29,5, 35,2, 44,3, 47,1, 62,4, 71,3, 103,8, 110,5, 117,2, 117,9, 119,8, 128,3, 128,6, 128,8, 134,1, 135,0, 138,5, 171,3, 176,8

Ejemplo 269:

2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1), diastereómero apolar

Para la producción del citrato se disolvió el diastereómero apolar producido según el Ejemplo 268 (220 mg, 0,63 mmol) en metanol caliente (150 ml) y se mezcló con ácido cítrico (243 mg, 1,26 mmol). La solución clara se dejó reposar 16h a 4°C. El citrato blanco precipitado fue aspirado y secado. El citrato (Ejemplo 269) fue obtenido con un rendimiento de 183 mg (54%) y un punto de fusión de 165-167°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,51-1,74 (m, 4H), 1,74-1,92 (m, 2H), 2,05-2,34 (m, 6H), 2,34-2,49 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 29,23, 15,25 Hz, 2H), 2,78-2,99 (m, 1H), 3,02-3,58 (m, 4H), 6,82-7,09 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,44-7,62 (m, 4H), 10,68 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,4, 15,3, 27,1, 30,8, 30,8, 34,1, 43,3, 46,9, 58,5, 71,9, 103,7, 110,6, 117,3, 117,8, 119,8, 125,9, 127,2, 127,4, 127,9, 128,7, 135,1, 139,5, 171,2, 175,5

Ejemplo 270:

(±)-2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se disolvió el indol (Ind-14, 667 mg, 3 mmol) junto con la cetona (Ket-16, 688 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,613 ml, 6,9 mmol). La preparación fue agitada 64h a TA, precipitando un aceite marrón. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). La mezcla fue

agitada otros 60min. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados. El producto bruto obtenido (1,42 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (90 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1800 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (600 ml)]. La olefina fue obtenida como un sólido color beige (315 mg, 24%, PF. 213-219°C).

2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, clorhidrato, diastereómero polar

La olefina producida (288 mg, 0,66 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (797 mg, 6,6 mmol) en 30min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 24h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 5N (75 ml) y se mezcló con diclorometano (70 ml). Esta mezcla fue agitada 2h a TA. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido (196 mg) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (20 g); metanol (150 ml)]. El diastereoisómero apolar fue obtenido con un rendimiento de 100 mg (35%). El diastereoisómero polar fue aislado con un rendimiento de 36 mg (12%). El diastereómero polar producido (36 mg, 0,08 mmol) fue disuelto en diclorometano (50 ml). A TA, se adicionó gota a gota Me₃SiCl (20 µl, 0,16 mmol) y se agitó 1h. Debido a que el sólido precipitado era higroscópico, se eliminó el disolvente en evaporador rotativo. El clorhidrato polar (Ejemplo 270) (39 mg, PF. 250-254°C, rendimiento 100%) era un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33-1,51 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 2H), 1,72-1,89 (m, 1H), 1,94-2,12 (m, 2H), 2,14-2,32 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 3H), 2,94-3,03 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,58-3,73 (m, 2H), 3,81-4,00 (m, 2H), 6,83-6,99 (m, 2H), 7,11-7,19 (d, 1H), 7,37-7,46 (d, 1H), 7,50-7,65 (m, 3H), 7,01-7,81 (m, 4H), 8,76 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 10,44 (s, 1H), 11,53-11,70 (m, 1H)

Ejemplo 271:

2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
clorhidrato, diastereómero apolar

- El diastereómero apolar producido según el Ejemplo 270 (100 mg, 0,23 mmol)
 5 fue disuelto en diclorometano (150 ml). A TA, se adicionó gota a gota Me₃SiCl (50 µl, 0,4 mmol) y se agitó 1h. Debido a que el sólido precipitado era higroscópico, se eliminó el disolvente en evaporador rotativo. El clorhidrato apolar (Ejemplo 271) (108 mg, PF. 242-245°C, Rendimiento 100%) era un sólido blanco.
 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,89-6,99 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 1H), 7,21-7,29 (d, 1H), 7,44-7,53 (d, 2H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,71-7,88 (m, 4H), 8,65-8,74 (d, 2H), 10,64-10,86 (m, 1H), 11,29 (s, 1H)

Ejemplo 272:

(±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol

- 15 Se disolvieron la cetona (Ket-17, 800 mg, 3,58 mmol) y escatol (Ind-10, 470 mg, 3,58 mmol) en diclorometano abs. (50 ml), se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,953 ml, 1,61g, 10,74 mmol) y se agitaron 18h a TA. La preparación fue mezclada con agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml) y agitada 1h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con
 20 diclorometano (2x20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo era un aceite marrón (1,24 g), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml), metanol (600 ml)]. La olefina fue obtenida como un sólido color beige con un rendimiento de 36% (426 mg).
 25 No se pudo determinar un punto de fusión.

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1),
diastereómero polar

- Variante 1: la olefina recién producida (211 mg, 0,627 mmol) fue disuelta en metanol (30 ml) y mezclada con paladio/carbono (5%, 50 mg). La mezcla
 30 reactiva fue hidratada 3,5 h a 3 bar. El catalizador fue separado con celite y el

filtrado concentrado. El residuo (200 mg, aceite marrón claro) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (200 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. El diastereoisómero apolar fue obtenido con un rendimiento de 10% (20 mg), el

5 diastereoisómero polar con un rendimiento de 67% (143 mg). Ambos diastereoisómeros estaban presentes después de la cromatografía como sales incoloras.

Variante 2: La olefina recién producida (180 mg, 0,535 mmol) fue disuelta con HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml) en 1h a TA. A continuación se

10 adicionó a la preparación estaño en polvo (64 mg, 0,535 mmol) en 10min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva otros 30min. Bajo enfriamiento con hielo, se mezcló la preparación con agua (20 ml) y se agitó 15min a temperatura ambiente. El sólido color beige precipitado fue aspirado, lavado con agua (4x5 ml) y con diclorometano (2x5 ml). Se obtuvo el

15 bromhidrato de la mezcla de diastereoisómeros con un rendimiento del 69% (155 mg). La sal se absorbió en una mezcla de diclorometano (30 ml), agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (2 ml) y se agitó 30min a temperatura ambiente. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato sódico y

20 concentradas. El residuo (107 mg, aceite color beige) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (200 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. El diastereoisómero apolar fue obtenido con un rendimiento de 31% (56 mg) y el diastereoisómero polar con un rendimiento de 17% (31 mg). Ambos diastereoisómeros estaban

25 presentes después de la cromatografía como sales incoloras. El diastereómero polar recién producido (105 mg, 0,29 mmol) fue disuelto en etanol (5 ml) y mezclado con una solución en etanol (2 ml) de ácido cítrico (63 mg, 0,326 mmol). Después de un tiempo de reacción de 16h a TA, se separó el citrato (Ejemplo 272) como un sólido incoloro mediante filtración y se lavó con dietil

30 éter (2x2 ml). La sal fue obtenida con un rendimiento de 51% (80 mg) y un punto de fusión de 239-240°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, 3H), 1,25-1,48 (m, 4H), 1,60-1,90 (m, 14H), 2,17 (s, 3H), 2,50 (dd, 4H), 2,85 (t, 1H), 2,90-3,08 (m, 4H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 10,61 (s, 1H)

Ejemplo 273:

4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pent-1-inil)ciclohexanol

Bajo atmósfera de argón se disolvió 2-(4-pentiniloxi)tetrahydro-2H-pirano (2.394 mg, 13,81 mmol, 97%) en tetrahydrofurano abs. (50 ml) y se enfrió la solución a -78°C. A continuación se adicionó lentamente gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (17,95 mmol, 9,9 ml, 1,8M). Después de la adición, se calentó la solución, entonces rojiza, a temperatura ambiente (15 min), volviéndose la solución más clara. Se disolvió la cetona (Ket-10, 3.000 mg, 13,81 mmol) en tetrahydrofurano (15 ml) y se adicionó a -78°C lentamente gota a gota al compuesto de organo-litio producido *in situ*. Después de 10 min se retiró el enfriamiento y se agitó la solución marrón claro 17h. Para el procesamiento de la mezcla reactiva, se adicionó bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml). Se obtuvo un sólido blanco, que fue disuelto con algo de agua (10 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con dietil éter (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles en vacío. Se obtuvo un aceite marrón rojizo. Éste fue purificado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (200 g), ciclohexano/acetato de etilo 5:1 (100 ml), cloroformo/etanol 19:1 (100 ml)]. El alcohol deseado pudo obtenerse con un rendimiento del 50% (2.643 mg, 6,86 mmol) como una pasta de color marrón rojizo.

4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(3-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-2-il)ciclohexanol

Se disolvieron 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pent-1-inil)ciclohexanol (700 mg, 1,82 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (363 mg, 1,65 mmol), cloruro de litio (74 mg, 1,73 mmol) y carbonato sódico (525 mg, 4,95 mmol), bajo atmósfera de argón, en dimetilformamida (20 ml). A continuación se pasó argón por la solución durante 10min y luego se adicionó el catalizador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂], 135 mg, 0,17 mmol). La mezcla reactiva fue calentada 3h a 105°C (temperatura de baño de aceite). Una DC señaló, que los eductos se habían consumido por completo. A la mezcla reactiva negra enfriada a

temperatura de ambiente se adicionó, uno tras otro, agua (50 ml, 10 min, agitando), diclorometano (50 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (para la separación de fases; 80 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas
 5 fueron lavadas con agua (20 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (3x20 ml), secadas con sulfato sódico, filtradas y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. El residuo fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (200 g); cloroformo/etanol 19:1 (500 ml), 9:1 (500 ml), 4:1 (500 ml), metanol (1.000 ml)]. Se obtuvo un
 10 diastereoisómero del alcohol (4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(3-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)ciclohexanol) (PF.: 238°C) con un rendimiento del 28% (221 mg, 0,46 mmol) como un polvo blanco.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propan-1-ol

15 El alcohol recién producido (662 mg, 1,39 mmol) fue disuelto en ácido metanosulfónico (45 ml) y se adicionó P₄O₁₀ (aproximadamente 2 g). La mezcla reactiva color roja fue agitada 3h a 73°C (temperatura de baño de aceite). El color de la mezcla reactiva no cambió. A la solución reactiva se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, una disolución de hidróxido sódico 5N (130 ml), agua (70
 20 ml) y diclorometano (40 ml) y se agitó 10min. A continuación se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y a continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles. Se obtuvo una espuma anaranjada (478 mg). El residuo fue mezclado con dietil éter (10
 25 ml), se colocó durante 5min en baño de ultrasonidos, la fase de éter fue sifonada y el residuo remanente secado en vacío. Se obtuvo la olefina deseada con un rendimiento del 74% (386 mg, 1,03 mmol) como un polvo amarillo.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propan-1-ol, citrato (1:1), uno de dos diastereoisómeros posibles

30 A una suspensión de la olefina recién obtenida (341 mg, 0,91 mmol) en HBr/ácido acético glacial (20 ml, 35%) se adicionó, en 60min, estaño (1.430 mg,

12,05 mmol) (generación de gas). Se agitó 20h a TA. La mezcla reactiva adquirió un color marrón claro. La mezcla reactiva fue concentrada por evaporación en vacío hasta sequedad y el residuo marrón claro se mezcló con una disolución de hidróxido sódico 5N (20 ml) y diclorometano (20 ml). La
 5 mezcla fue filtrada, el sólido obtenido disuelto en metanol (5 ml) y combinado con las fases orgánicas. La fase acuosa fue separada y extraída con diclorometano (2x20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato sódico y a continuación concentradas en vacío a aproximadamente 5 ml. De la solución precipitó durante la noche un sólido cristalino amarillo. El sólido
 10 fue separado con frita de vidrio. El filtrado amarillo fue reducido por completo por evaporación (706 mg) y separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (200g); cloroformo/etanol 19:1 (500 ml), 9:1 (1.000 ml), 4:1 (1.000 ml), metanol (500 ml)]. Se obtuvo un diastereoisómero del alcohol deseado con un rendimiento del 24% (83 mg, 0,22 mmol) como un polvo amarillo. El alcohol
 15 recién producido (76 mg, 0,20 mmol) fue preparado en etanol (5 ml) y la solución turbia, ligeramente amarilla, fue calentada hasta ebullición. Se añadió ácido cítrico (39 mg, 0,20 mmol) y la solución reactiva se agitó bajo calor de ebullición durante 30min. La solución fue enfriada en refrigerador a 5°C y se dejó reposar 16h. Precipitó una sustancia incolora. La solución sobrenadante
 20 fue sifonada y el residuo se secó en vacío. Se aislaron 67 mg (0,12 mmol, 59%) del compuesto meta (PF.: 220-223°C).

¹H-NMR (400 MHz, TA, DMSO-d₆) δppm: 1,64 (pst, br, 2H), 1,80 (psd, br, 2H), 1,86-2,20 (m, 4H), 2,46 (s, br, 6H), 2,63 (dd, 4H), 2,67-2,78 (m, br, 2H), 2,88-3,13 (m, br, 2H), 2,46 (t, 2H), 4,16 (t, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,71
 25 (psd, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 11,22 (s, 1H), adicionalmente de 1,5-4,5 (muy ancho)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δppm: 20,4, 28,2, 30,8, 33,3, 35,0, 37,4, 43,4 44,9, 68,1, 71,9, 106,6, 114,7, 120,0, 125,3, 128,9, 129,3, 129,5, 139,6, 141,4, 148,1, 171,4, 175,7

30 **Ejemplo 274:**

1-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)-3-(metilamino)propan-2-ol, citrato (1:1) : diastereómero polar

A una suspensión del epóxido polar (220 mg, 0,57 mmol) en etanol (15 ml) se adicionó metilamina (49 mg, 1,59 mmol; 2M en tetrahidrofurano, 0,79 ml) a temperatura ambiente. Debido a que no reaccionó a temperatura ambiente, se agitó la mezcla reactiva 5h a 59°C (temperatura de baño de aceite). A continuación se concentró la mezcla reactiva en vacío a aproximadamente 5 ml. Precipitó un sólido incoloro. Se adicionó dietil éter (3 ml). La mezcla se mantuvo 3d a 0°C. La solución sobrenadante fue decantada. El producto polar pudo obtenerse de forma cuantitativa (234 mg, 0,57 mmol). El aminoalcohol polar recién producido (298 mg, 0,71 mmol) fue preparado en etanol hirviente (15 ml). Se añadió ácido cítrico (150 mg, 0.78 mmol) y la solución clara fue agitada bajo calor de ebullición 3h. A continuación se enfrió la mezcla reactiva a TA y se dejó reposar 24h a esta temperatura. Precipitó un sólido microcristalino incoloro. El precipitado fue eliminado por filtración y se lavó con etanol. El producto deseado (Ejemplo 274) se obtuvo como un sólido incoloro (PF.: 173-180°C) con un rendimiento del 60% (260 mg, 0,43 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,50-2,00 (m, 9H), 2,25 (s, 6H), 2,46 (s, br, 3H) 2,53 (dd, 4H), 2,80-3,10 (m, 4H), 3,90-4,25 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (pst, 1H), 7,50 (pst, 2H), 7,55 (pst, 2H), 8,00-11,00 (s, br, 6H)

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,7, 26,8, 27,1, 31,4, 31,5, 32,9, 33,7, 37,6, 44,4, 46,4, 51,3, 64,9, 66,1, 71,5, 104,5, 109,5, 117,1, 118,4, 120,3, 127,9, 128,4, 128,8, 129,1, 133,4, 135,3, 139,5, 171,6, 177,1

Ejemplo 275:

(±)-1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil) urea

Se disolvieron el indol (Ind-100, 820 mg, 2,8 mmol) y la cetona (Ket 10, 608 mg, 2,8 mmol) en diclorometano abs. (30 ml) y se mezclaron rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,00 ml, 11,2 mmol). La preparación fue agitada 3d a TA, precipitandp un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (50 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se agitó 1h hasta disolución del aceite. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la

solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con 50 g gel de sílice y $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1→1:1). Rendimiento: 647 mg (47%).

5 1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (871 mg, 1,77 mmol) en $\text{HBr}/\text{ácido acético}$ glacial (35 ml) se adicionó, en 20min, estaño (2,27 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (100 ml) y diclorometano (150 ml).
 10 Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída tres veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con 50 g gel de sílice y $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1→9:1→4:1→1:1). Ambos diastereómeros estaban presentes como sales según NMR y, por ello, se
 15 mezclaron en cada caso con NaOH 1N (10 ml) y se extrajeron 7x CH_2Cl_2 , las fases orgánicas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas en vacío. Rendimiento: 126 mg (14%), diastereómero apolar; 189 mg (22%), diastereómero polar

Citrato no polar: El diastereómero apolar recién producido (108 mg, 0,22 mmol)
 20 fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y mezclado con una solución de ácido cítrico (42 mg, 0,22 mmol) en etanol (0,5 ml). Como apenas apareció precipitado, se concentró la solución en vacío a la mitad y se dejó reposar durante una noche en refrigerador. La sustancia precipitada fue aspirada y lavada con éter. Rendimiento: 85 mg (57%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,64-1,71 (4H, m); 2,20 (8H, s); 2,59-2,75 (4H, m); 2,74-2,86 (6H, m); 2,91-2,99 (1H, m); 3,17-3,23 (2H, m); 4,19 (2H, d); 5,94 (1H, t); 6,32 (1H, t); 6,90-7,01 (2H, m); 7,17-7,49 (12H, m); 10,62 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 276:

30 1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato (1:1), diastereómero polar

Citrato Polar: El diastereómero polar producido según el Ejemplo 275 (175 mg, 0,35 mmol) fue disuelto en etanol (5 ml) caliente y se mezcló con una solución de ácido cítrico (68 mg, 0,35 mmol) en etanol (0,5 ml). Como apenas apareció precipitado, se concentró la solución en vacío a la mitad y se dejó reposar durante una noche en refrigerador. El precipitado fue aspirado y lavada con éter. Rendimiento: 108 mg (44%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,44-1,54 (2H, m); 1,79-1,92 (4H, m); 2,30 (6H, s); 2,49-2,61 (4H, m); 2,76 (2H, s); 2,93-2,96 (3H, m); 3,17-3,18 (2H, m); 4,24 (2H, d); 5,93 (1H, t); 6,34 (1H, t); 6,87-6,94 (2H, m); 7,14-7,34 (6H, m); 7,41-7,61 (6H, m); 10,37 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 277:

(±)-1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea

El indol (Ind-101, 600 mg, 2,15 mmol) y la cetona (Ket-10, 467 mg, 2,15 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,76 ml, 8,6 mmol). La preparación fue agitada 3d a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (40 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se agitó 2h hasta disolución del aceite. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3x40 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con 100 g gel de sílice y CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 927 mg (90%).

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (638 mg, 1,33 mmol) en HBr/ácido acético glacial (25 ml) se adicionó, en 20min, estaño (1,50 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (75 ml) y cloroformo (175 ml). Después de 2h, se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída con CHCl₃ (3x100 ml), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua (30 ml), secadas

con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado mediante cromatografía flash con 50 g gel de sílice y CHCl₃/MeOH (20:1→9:1→4:1→1:1). Ambos diastereómeros estaban presentes como sales según NMR. El diastereómero apolar fue mezclado con NaOH 1N (10 ml) y extraído 5 7xCH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄) y concentrada en vacío. Se obtuvieron 28 mg de un sólido no cristalino, que no fue analizado. La fase acuosa fue mezclada con acetato (40 ml), pero las fases no volvían a separarse posteriormente. Durante la concentración en vacío precipitó el diastereómero apolar como un sólido blanco, éste fue aspirado, lavado todavía con agua y 10 secado en vacío. El diastereómero polar fue mezclado con NaOH 1N (10 ml) y extraído con CHCl₃ (4x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 62 mg (10%), diastereómero apolar; 261 mg (41%), diastereómero polar.

Citrato apolar: El diastereómero apolar recién obtenido (61 mg, 0,13 mmol) fue 15 disuelto en caliente en una mezcla de etanol (10 ml) y metanol (2 ml), mezclado con ácido cítrico (24 mg, 0,13 mmol) y calentado una vez más. La solubilidad de la sustancia mejoró gracias a la adición del ácido cítrico, por ello se eliminó el disolvente en vacío, hasta que la solución se puso turbia. El precipitado obtenido al reposar en refrigerador fue aspirado y se lavó con éter. 20 Rendimiento: 51 mg (60%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,44-1,53 (2H, m); 1,64-1,68 (2H, m); 2,09 (8H, s); 2,56-2,71 (4H, m); 2,71-2,91 (5H, m); 3,26-3,32 (2H, m); 6,08 (1H, t); 6,84-7,01 (3H, m); 7,18 (2H, t); 7,28-7,37 (8H, m); 7,49 (1H, d); 8,37 (1H, s); 10,64 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

25 **Ejemplo 278:**

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea, citrato (1:1), diastereómero polar

Citrato polar: El diastereómero polar producido según el Ejemplo 277 (236 mg, 0,49 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (5 ml) y mezclado con ácido cítrico 30 (94 mg, 0,49 mmol). La solución fue calentada una vez más por poco tiempo. Debido a que apenas había precipitado, se concentró la solución en vacío a la mitad y se colocó durante una noche en refrigerador. El precipitado

sedimentado fue aspirado y se lavó con éter. Rendimiento: 71 mg (21%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,44-1,53 (2H, m); 1,79-1,87 (4H, m); 2,25 (6H, s); 2,49-2,62 (4H, m); 2,78-2,96 (5H, m); 3,23-3,28 (2H, m); 6,11 (1H, t); 6,87-6,95 (3H, m); 7,15-7,25 (3H, m); 7,41-7,59 (8H, m); 8,42 (1H, s); 10,39 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 279:

(±)-1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil) urea

El indol (Ind-102, 1,21 g, 4,5 mmol) y la cetona (Ket-10, 968 mg, 4,5 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (50 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (1,58 ml, 17,8 mmol). La preparación fue agitada 3d a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (80 ml) y CH₂Cl₂ (120 ml), se agitó 3h hasta disolución del aceite. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (3x80 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con 100 g gel de sílice y CHCl₃/MeOH (9:1→1:1). Rendimiento: 1,39 mg (66%).

1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién producida (1,37g, 2,91 mmol) en HBr/ácido acético glacial (50 ml) se adicionó, en 20min, estaño (3,28 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (80 ml) y diclorometano (170 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (3x80 ml), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua (20 ml), secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con 100 g gel de sílice y CHCl₃/MeOH (20:1→9:1→4:1→1:1). Ambos diastereómeros estaban presentes como sales según NMR y, por ello, se mezclaron en cada caso con NaOH 1N (10 ml) y se extrajeron 7xCHCl₃; las fases orgánicas fueron secadas en cada caso (Na₂SO₄) y concentradas en

vacío. Rendimiento: 125 mg (9%), diastereómero apolar; 293 mg (21%), diastereómero polar.

Citrato apolar: El diastereómero apolar recién obtenido (109 mg, 0,23 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (10 ml) y metanol (5 ml), mezclado con ácido
 5 cítrico (44 mg, 0,23 mmol) y calentado brevemente hasta ebullición. Como apenas había precipitado, la solución fue concentrada en vacío a la mitad y se dejó reposar en refrigerador. El precipitado sedimentado fue aspirado y se lavó con éter. Rendimiento: 95 mg (62%).

¹H-NMR (DMSO d₆), 1,20-1,28 (2H, m); 1,43-1,57 (4H, m); 2,14-2,17 (2H, m);
 10 2,23 (6H, s); 2,60-2,74 (4H, m); 2,74-2,95 (5H, m); 3,13-3,18 (2H, m); 3,82 (1H, qu); 5,66 (1H, t); 5,77 (1H, d); 6,90-7,00 (2H, m); 7,31-7,50 (7H, m); 10,63 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 280:

1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-
 15 il)etil)urea, citrato (1:1), diastereómero polar

Citrato polar: El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 279 (274 mg, 0,58 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (5 ml) y metanol (2 ml), mezclado con ácido cítrico (111 mg, 0,58 mmol) y la mezcla se calentó brevemente hasta ebullición. Debido a que apenas se presentó precipitado, se concentró la
 20 solución en vacío a la mitad y luego se dejó reposar en refrigerador. El precipitado sedimentado fue aspirado y se lavó con éter. Rendimiento: 230 mg (60%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,25-1,32 (2H, m); 1,44-1,61(6H, m); 1,77-1,83 (4H, m);
 25 1,91-1,97 (2H, m); 2,36 (6H, s); 2,52-2,64 (4H, m); 2,72 (2H, t); 2,90-3,00 (3H, m); 3,11-3,16 (2H, m); 3,87-3,92 (1H, m); 5,67 (1H, t); 5,80 (1H, d); 6,86-6,94 (2H, m); 7,15 (1H, d); 7,41 (1H, d); 7,54-7,66 (5H, m); 10,36 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 281:

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-
 30 il)etil)ciclopentanosulfonamida

El indol (Ind-103, 736 mg, 2,5 mmol) y la cetona (Ket-10, 547 mg, 2,5 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (30 ml) y mezclados rápidamente con ácido trifluorometanosulfónico (0,89 ml, 10,1 mmol). La preparación fue agitada 3d a TA, precipitando un aceite marrón oscuro. Después de la adición de NaOH 1N (40 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se agitó 2h hasta la disolución del aceite. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (3x40 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas (Na₂SO₄) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con 100 g gel de sílice y CHCl₃/MeOH (9:1). Rendimiento: 1,04 g (84%).

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano-sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero apolar

A una solución de la olefina recién aislada (464 mg, 0,94 mmol) en HBr/ácido acético glacial (20 ml) se adicionó, en 20min, estaño (1,07 g) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol, la mezcla reactiva concentrada hasta sequedad y el residuo disuelto en NaOH 5N (50 ml) y diclorometano (150 ml). Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH₂Cl₂ (3x50 ml), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas en vacío. El residuo remanente fue separada por cromatografía flash con 25 g gel de sílice y CHCl₃/MeOH (100:1→1:1). Ambos diastereómeros estaban presentes como sales según NMR y, por ello, se mezclaron en cada caso con NaOH 1N (10 ml) y se extrajeron 7xCHCl₃, las fases orgánicas fueron secadas en cada caso (Na₂SO₄) y concentradas en vacío. Rendimiento: 177 mg (38%), diastereómero apolar ; 203 mg (44%), diastereómero polar.

Citrato apolar: El diastereómero apolar recién aislado (155 mg, 0,31 mmol) fue disuelto en caliente en una mezcla de etanol (5 ml) y metanol (15 ml), mezclado con ácido cítrico (60 mg, 0,31 mmol) y calentado una vez más. El precipitado sedimentado después de reposar en refrigerador fue aspirado y lavado con éter. Rendimiento: 126 mg (72%) .

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47-1,71 (8H, m); 1,78-1,82 (4H, m); 2,15 (6H, s); 2,58-2,73 (4H, m); 2,83-3,00 (5H, m); 3,06-3,13 (2H, m); 3,38-3,49 (1H, m); 6,91-7,02 (2H, m); 7,08 (1H, t); 7,31-7,47 (7H, m); 10,69 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 282:

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano-sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero polar

Citrato polar: El diastereómero polar aislado según el Ejemplo 281 (176 mg, 0,36 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (5 ml) y metanol (15 ml), mezclado con ácido cítrico (68 mg, 0,36 mmol), calentado brevemente hasta ebullición y puesto en refrigerador. Debido a que apenas había precipitado, la solución se concentró en vacío a la mitad y se dejó reposar durante una noche en refrigerador. El precipitado sedimentado fue aspirado y se lavó con éter.

Rendimiento: 63 mg (26%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,42-1,68 (6H₁ m); 1,80-1,92 (8H, m); 2,29 (6H, s); 2,48-2,61 (4H, m); 2,82-3,08 (7H, m); 3,40-3,47 (1H, m); 6,87-6,95 (2H, m); 7,07-7,16 (2H₁ m); 7,35-7,62 (6H, m); 10,42 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 283:

(±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)bencenosulfonamida

La cetona (Ket-10, 1,33 g, 6,15 mmol) y el indol (Ind-104, 1,85 g, 6,15 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml) bajo argón. A continuación se adicionó rápidamente ácido trifluorometanosulfónico (1,07 ml, 12,3 mmol) y se agitó 16h a TA. Para el procesamiento, se basificó la preparación con NaOH 1N y se agitó 15min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue mezclado con CHCl₃/MeOH (9:1, 10 ml), precipitando un sólido insoluble. Este sólido fue aspirado y secado en vacío.

Rendimiento: 1.14 g (37%).

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benceno-sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero polar

La olefina obtenida (1,14 g, 2,28 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (55 ml). En 30min se adicionó estaño (2,64 g, 2,28 mmol) y se agitó 4h a TA. La preparación fue mezclada con etanol y se agitó durante una noche a TA,

(es suficiente con 20min). A continuación se concentró la preparación en vacío hasta sequedad, se mezcló con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash EE/EtOH (2:1).

5 Rendimiento: 45 mg (4%) apolar; 285 mg (25%) polar.

Citrato polar: El diastereómero polar recién aislado (280 mg, 0,558 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se disolvió ácido cítrico (106 mg, 0,558 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada a TA, apareciendo un precipitado. El precipitado fue aspirado y secado en vacío.

10 Rendimiento: 154 mg (40%); Punto de fusión: 145-149°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆), 1,40-1,49 (2H, m); 1,72 (2H, d); 1,85 (2H, t); 2,22 (6H, s); 2,40-2,59 (4H, m); 2,70-2,74 (2H, m); 2,82-2,93 (5H, m); 6,83-6,92 (2H, m); 7,12-7,23 (2H, dd); 7,42 (1H, t); 7,49-7,64 (7H, m); 7,80 (2H, d); 10,38 (1H, s); 11,42 (4H, bs)

15 **Ejemplo 284:**

(±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida

La cetona (Ket-10, 975 mg, 4,5 mmol) y el indol (Ind-105, 1,38 g, 4,5 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml) bajo argón. A continuación se
20 adicionó rápidamente ácido trifluorometanosulfónico (781 µl, 9,0 mmol) y se agitó 16h a TA. Para el procesamiento, se basificó la preparación con NaOH 1N y se agitó 15min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa extraída con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo purificado por cromatografía flash
25 CHCl₃/MeOH (15:1, 1:1, MeOH+1% TEA). Rendimiento: 1,26 g (55%).

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina recién aislada (1,26 g, 2,49 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (50 ml). En 30min, se adicionó estaño (2,88 g, 2,49 mmol) y se agitó 3h a
30 TA. La preparación fue mezclada con etanol y agitada 10min a TA. A

continuación se concentró la preparación en vacío hasta sequedad, se mezcló con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue separado mediante cromatografía flash CHCl₃/MeOH (20:1, 4:1, MeOH+ 1% TEA). Rendimiento:

5 268 mg (22%) diastereómero apolar; 262 mg (20%) diastereómero polar.

Citrato apolar: El diastereómero apolar recién obtenido (268 mg, 0,528 mmol) fue disuelto en etanol caliente (15 ml) y metanol (5 ml). Se añadió ácido cítrico (101 mg, 0,528 mmol) en etanol caliente (1 ml). La preparación fue enfriada a TA, precipitando una sustancia. El precipitado fue aspirado y secado en vacío.

10 Rendimiento: 232 mg (62%); Punto de fusión: 233-235°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,51-1,64 (4H, m); 2,11 (8H, s); 2,57-2,72 (4H, m); 2,80-2,97 (7H, m); 6,88-7,00 (2H, m); 7,13-7,15 (1H, m); 7,29-7,45 (7H, m); 7,55-7-56 (1H, m); 7,87-7,94 (2H, m) 10,65 (1H, s); 11,1 (4H, bs)

Ejemplo 285:

15 N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero polar

Citrato Polar: El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 284 (262 mg, 0,516 mmol) fue disuelto en etanol caliente (15 ml) y metanol (5 ml). Se añadió ácido cítrico (98 mg, 0,516 mmol) disuelto en etanol caliente (1 ml). La preparación fue enfriada a TA, apareciendo un precipitado. El precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 229 mg (63%); Punto de fusión: 143-145°C.

20

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,40-1,52 (2H, m); 1,71-1,86 (4H, m); 2,21 (6H, s); 2,47-2,60 (4H, m); 2,74-2,94 (7H, m); 6,84-6,94 (2H, m); 7,13-7,28 (3H, m); 7,42-7,59 (6H, m); 7,92-7,94 (2H, m) 10,41 (1H, s); 11,1 (4H, bs)

25

Ejemplo 286:

(±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida

La cetona (Ket-10, 392 mg, 1,81 mmol) y el indol (Ind-106, 482 mg, 1,81 mmol)

30 fueron disueltos en diclorometano abs. (40 ml) bajo argón. A continuación se

adicionó rápidamente ácido trifluorometanosulfónico (471 μ l, 5,43 mmol) y se agitó 16h a TA. Para el procesamiento, se basificó la preparación con NaOH 1N y se agitó 15min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash CHCl₃/MeOH (20:1, 1:1, MeOH). Rendimiento: 277 mg (33%).

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)-etil)nicotinamida, citrato (1:1), diastereómero apolar

La olefina recién aislada (333 mg, 0,716 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (25 ml). En 30min se adicionó estaño (828 mg, 0,716 mmol) y se agitó 3h a TA. La preparación fue mezclada con etanol y agitada 10min a TA. A continuación se concentró la preparación en vacío hasta sequedad, se mezcló con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash CHCl₃/MeOH (50:1). Rendimiento: 91 mg (27%) diastereómero apolar; 248 mg (74%) diastereómero polar, algo contaminado.

Citrato apolar: El diastereómero apolar recién obtenido (86 mg, 0,184 mmol) fue disuelto en etanol caliente (8 ml). Se añadió ácido cítrico (35 mg, 0,184 mmol) disuelto en etanol caliente (1 ml). La preparación fue concentrada en vacío hasta sequedad y mezclada con éter. El precipitado sedimentado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 59 mg (48%); Punto de fusión: 263-265°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1,67-1,71 (4H, m); 2,33 (8H, s); 2,92-2,97 (5H, m); 3,44 (2H, qu); 6,91-7,03 (2H, m); 7,28 (1H, d); 7,44-7,54 (7H, m); 8,14-8,18 (1H, m); 8,67-8,69 (1H, m); 8,82 (1H, t); 8,98 (1H, d); 11,1 (1H, s)

25 **Ejemplo 287:**

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, citrato (1:1), diastereómero polar

Citrato polar: El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 286 (248 mg, 0,531 mmol) fue disuelto en etanol caliente (10 ml) y metanol (5 ml). Se añadió ácido cítrico (101 mg, 0,531 mmol) disuelto en etanol caliente (1 ml). La

preparación fue enfriada a TA, apareciendo un precipitado. El precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 49 mg (14%); Punto de fusión: 205-210°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,41-1,54 (2H, m); 1,78-1,83 (2H, m); 2,08-2,20 (2H, m);
 5 2,38 (6H, s); 2,49-2,62 (4H, m); 2,86-3,16 (5H, m); 3,40-3,45 (2H, m) 6,88-6,93
 (2H, m); 7,14-16 (1H, m); 7,48-7,59 (5H, m); 7,72 (2H, d); 8,24-8,27 (1H,m);
 8,69-8,71(1H, m); 8,99-9,03 (2H, m); 10,42 (1H, s); 11,45 (4H, bs)

Ejemplo 288:

4-(3-(2-bromoetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina

10 Se disolvió 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]etanol (Ejemplo
 219, 3,20 g, 8,8 mmol) a TA en CH₂Cl₂ abs. (50 ml) y se mezcló con
 tetrabromometano (4,39 g, 13,2 mmol). A continuación se adicionó a TA
 trifenilfosfina (3,61 g, 12,6 mmol). La solución fue agitada 2,5h a TA y a
 continuación se concentró en vacío. Una cromatografía flash del residuo con
 15 300 g gel de sílice y acetato/etanol (1:2) reveló 1,98 g de producto contaminado,
 que fue mezclado con NaOH 1N y extraído tres veces con CHCl₃. La fase
 orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. Rendimiento: 1,57 g
 (42%).

4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina

20 El bromuro recién producido (868 mg, 2,0 mmol) fue disuelto en una disolución
 2N de NH₃ en etanol (15 ml) y se agitó en un recipiente a presión durante 7h a
 100°C. La solución fue concentrada en vacío. El residuo obtenido fue lavado
 con etanol y luego secado en vacío. Rendimiento: 924 mg (>100%), mezcla de
 estereómeros.
 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,43-1,52 (2H, m); 1,76-1,79 (2H, m); 2,17 (6H, s); 2,89-
 3,06 (7H, m); 6,91-6,95 (2H, m); 7,17 (1H, d); 7,39-7,62 (6H, m); 8,08 (2H, bs);
 10,48/10,49 (1H, 2s)

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)-etil)benzamida,
 citrato (1:1), uno de dos diastereómeros posibles

30 La 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina recién

producida (200 mg, 0,55 mmol) fue suspendida en CH₂Cl₂ abs. (5 ml). A continuación se adicionó a TA trietilamina (78 µl, 0,63 mmol) y cloruro de benzoílo (73 µl, 0,63 mmol) y la preparación se agitó 1d a TA. La preparación fue mezclada con agua y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue
 5 secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía flash con 50 g gel de sílice y acetato/etanol (1:1 → 1:2 → 1:4). Rendimiento: 129 mg (50%), mezcla de estereómeros.

Citrato: Debido a que el aspecto del compuesto recién producido apuntaba hacia una sal, se mezcló nuevamente (119 mg, 0,26 mmol) con NaOH 1N y se
 10 extrajo varias veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada a continuación con Na₂SO₄ y concentrada en vacío. El compuesto puro obtenido (52 mg, 0,11 mmol) fue disuelto en caliente en etanol (1 ml) y mezclado con ácido cítrico (22 mg, 0,11 mmol) disuelto en etanol (0,5 ml). Después de 2h, se aspiró el material precipitado y se lavó con éter. Rendimiento: 15 mg (20%).

15 ¹H-NMR (DMSO-O₆): 1,40-1,55 (2H, m); 1,74-1,84 (4H, m); 2,31 (6H, s); 2,49-2,63 (4H, m); 2,89-2,93 (5H, m); 3,36-3,42 (2H, m); 6,87-6,95 (2H, m); 7,14-7,16 (1H, m); 7,45-7,61 (9H, m); 7,86-7,89 (2H, m); 8,61 (1H, t); 10,40 (1H, s); 11,10 (4H, bs)

Ejemplo 289:

20 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero apolar

Ejemplo 290:

1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

25 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-{3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar) y 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero apolar (289)

Se disolvió el Ejemplo 252 (257 mg, 0,58 mmol) en HBr/ácido acético glacial
 30 (33% HBr, 15 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en

polvo (2 g, 16,8 mmol) en 60min y poco a poco. La preparación fue agitada durante una noche (18h) a TA. El sólido amarillo precipitado fue separado mediante frita de vidrio. La torta de filtración fue lavada con ácido acético glacial (10 ml), calentada en etanol (10 ml) hasta ebullición y separada a continuación mediante filtración. El sólido fue mezclado con NaOH 2N (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) y agitado 20min. El sólido entre las fases (1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero polar) fue separado mediante frita de vidrio y secado (158 mg, punto de fusión: 301-314°C, rendimiento 61%) y se usó para la formación del citrato (ver. Ej. 290). La solución de ácido acético glacial/HBr, la fase de acetato de etilo y la solución en etanol fueron concentradas en evaporador rotativo hasta sequedad y se combinaron los respectivos residuos. La mezcla así obtenida fue basificada con NaOH 5N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con MgSO₄ y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 G (10 g); EtOAc/ EtOH 1:1 (150 ml)]. Se obtuvo el Ejemplo 289 (diastereómero apolar) con un rendimiento de 30 mg (11%) como un sólido blanco y un punto de fusión de 211-218°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,36 (m, 2H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,58-1,74 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,86-3,08 (m, 4H), 6,90-7,15-(m, 6H), 7,18-7,32 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 8,43 (dd, J = 4,44, 1,57 Hz, 2H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25,5, 29,4, 33,5, 35,7, 36,2, 38,1, 61,5, 108,9,110,5, 113,7, 113,9, 115,0, 115,2, 117,9, 119,2, 121,2, 123,8, 124,2, 128,1, 129,4, 129,5, 135,1, 139,0, 149,37, 151,2, 161,8, 164,3

1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar (290)

Se calentó 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar, 140 mg, 0,36 mmol) en isopropanol (100 ml) hasta ebullición. Las partículas aún sin disolver fueron separadas mediante frita de vidrio. La solución obtenida fue mezclada con ácido cítrico (160 mg, 0,83 mmol) disuelto en isopropanol caliente (3 ml). El volumen de

disolventes fue reducido en evaporador rotativo a aproximadamente 20 ml, a continuación se enfrió la mezcla a 5°C (refrigerador) y se mantuvo 2h a esta temperatura. El precipitado generado fue separado mediante frita de vidrio y se secó en alto vacío. El Ejemplo 290 se obtuvo así con un rendimiento de 84 mg (41%) y un punto de fusión de 143-151°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,29-1,49 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 2,52-2,67 (m, 6H), 2,67-2,78 (m, 3H), 2,79-3,03 (m, 4H), 6,86-7,03 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 5H), 7,26-7,33 (m 1H), 7,36-7,50 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 4,53, 1,36 Hz, 2H), 10,60 (s, 1H)

10 **Ejemplo 291:**

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Ejemplo 292:

15 N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

Se disolvió el Ejemplo 254 (350 mg, 0,86 mmol) en bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (33% HBr, 18 ml). A continuación se adicionó a la preparación, TA, estaño en polvo (1,02 g, 8,6 mmol) en 40min y poco a poco. Se obtuvo una
 20 suspensión amarilla. La preparación fue agitada 20h. A continuación se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml) y se basificó, bajo enfriamiento con hielo, con una disolución de hidróxido sódico 5N (50 ml). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas
 25 combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y luego filtradas. Los componentes volátiles del filtrado fueron eliminados completamente en vacío. Se obtuvo un sólido amarillo claro (534 mg). Éste fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml); metanol/acetato de etilo 3:2 (500 ml); 4:1 (500 ml)]. Así se obtuvieron N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-
 30 4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) (178 mg, 50%, punto de fusión: 251-256°C) y el diastereoisómero polar (97 mg, 28%, punto de

fusión: 224-227°C).

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
citrato (2:1), diastereómero apolar

Se disolvió N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
5 amina (diastereómero apolar) (178 mg, 0,43 mmol) en etanol (20 ml) bajo calentamiento y se mezcló con ácido cítrico (100 mg, 0,52 mmol) disuelto en etanol (4 ml). La solución fue agitada 17h, luego se concentró a aproximadamente 3 ml y se mezcló con dietil éter (5 ml) hasta cristalización. El precipitado incoloro sedimentado fue aspirado y lavado con dietil éter (5 ml). El
10 Ejemplo 291 se obtuvo con un rendimiento del 53% (115 mg) y un punto de fusión de 267-277°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,30-1,48 (m, 2H), 1,80-1,99 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,21-2,38 (m, 2H), 2,38-2,49 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 33,53, 15,20 Hz, 2H), 2,72-2,93 (m, 3H), 2,93-3,08 (m, 2H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,99-7,08 (m,
15 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,59-7,69 (m, 2H), 8,39 (d, J = 5,09 Hz, 2H), 10,98 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ : 24,8, 26,4, 26,9, 32,3, 32,5, 36,0, 43,7, 60,8, 71,6, 107,6, 110,5, 117,7, 118,1, 120,2, 124,2, 126,1, 127,4, 128,4, 128,8, 135,2, 139,8, 149,1, 150,7, 171,2, 176,1

20 N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
citrato (1:1), diastereómero polar (292)

Se disolvió N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexano-
amina (diastereoisómero polar) (97 mg, 0,284 mmol), bajo calentamiento, en etanol (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (55 mg, 0,284 mmol) disuelto en
25 etanol (2 ml). Después de agitar 1h a TA, empezó a precipitar un sólido incoloro. Éste fue retirado por filtración y lavado con dietil éter (5 ml). El Ejemplo 292 fue obtenido con un rendimiento del 52% (74 mg), punto de fusión 243-245°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33-1,58 (m, 4H), 1,62-1,87 (m, 2H),
30 2,01 (s, 3H), 2,51 (dd, J = 24,19, 15,02 Hz, +DMSO), 2,60-2,75 (m, 3H), 2,75-2,86 (m, 2H), 2,86-2,99 (m, 2H), 6,84-7,01 (m, 2H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,13-7,22

(m, 1H), 7,33-7,54 (m, 4H), 7,54-7,66 (m, 2H), 8,37-8,48 (m, 2H), 10,41 (s, 1H)
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: ppm: 25,1, 26,9, 28,5, 33,8, 35,7, 36,0, 44,6,
 59,9, 71,1, 107,7, 110,7, 117,4, 118,0, 120,0, 124,0, 127,7, 127,8, 128,7, 135,2,
 137,8, 139,2, 149,2, 150,7, 171,5, 177,2

5 **Ejemplo 293:**

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (2:1),
 diastereómero apolar

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol (diastereómero polar
 y apolar)

- 10 Variante 1: Se disolvió el Ejemplo 258 (211 mg, 0,627 mmol) en metanol (30 ml)
 y se mezcló con paladio/carbono (5%, 50 mg). La mezcla reactiva fue hidratada
 durante 3,5h a 3 bar. El catalizador fue separado con celite y el filtrado
 concentrado. El residuo (200 mg, aceite marrón claro) fue separado mediante
 cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (200 ml),
 15 acetato de etilo/metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. Se obtuvo 2-(4-butil-4-
 (pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol (diastereómero apolar) con un
 rendimiento del 10% (20 mg) y el diastereoisómero polar con un rendimiento del
 67% (143 mg). Ambos diastereoisómeros estaban presentes como sales
 incoloras según cromatografía.
- 20 Variante 2: Se disolvió el Ejemplo 258 (180 mg, 0,535 mmol) con HBr/ácido
 acético glacial (33% HBr, 10 ml) en 1h a TA. A continuación se adicionó a la
 preparación estaño en polvo (64 mg, 0,535 mmol) en 10min y poco a poco.
 Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 30min. Bajo enfriamiento con
 hielo, se mezcló la preparación con agua (20 ml) y se agitó 15min a TA. El
 25 sólido color beige precipitado fue aspirado, lavado con agua (4x5 ml) y con
 diclorometano (2x5 ml). Se obtuvo el bromhidrato de la mezcla de
 diastereoisómeros con un rendimiento del 69% (155 mg). La sal fue absorbida
 en una mezcla de diclorometano (30 ml), agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (2
 ml) y se agitó 30min a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue
 30 extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas,
 secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo (107 mg, aceite color

beige) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (200 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. El diastereoisómero apolar fue obtenido con un rendimiento del 31% (56 mg) y el diastereoisómero polar con un rendimiento del 17% (31 mg). Ambos
 5 diastereoisómeros estaban presentes como sales incoloras según cromatografía.

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (2:1),
 diastereómero apolar (293)

La sal del diastereómero apolar (76 mg) fue absorbida en una mezcla de
 10 diclorometano (30 ml), agua (20 ml) y sosa cáustica 1N (1 ml) y agitada 1h a temperatura ambiente. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas. El residuo (aceite color beige, 75 mg, 0,221 mmol) fue disuelto en etanol (5 ml) y mezclado con una solución en etanol (1,5
 15 ml) de ácido cítrico (46 mg, 0,24 mmol). Inmediatamente se observó precipitación. Después de 30min, se adicionó dietil éter (15 ml). Después de un tiempo de reacción de 1h a TA, se separó el sólido mediante filtración y se lavó con dietil éter (2x2 ml). Se obtuvo el Ejemplo 293 con un rendimiento del 70% (67 mg) y un punto de fusión de 214-216°C.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ pm: 0,94 (t, 3H), 1,12,-1,37 (m, 5H), 1,37-1,70 (m, 7H), 1,70-2,03 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 2,54 (dd, 2H), 2,63-3,11 (m,3H), 6,88-7,02 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 10,32 (s, 1H)

Ejemplo 294:

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol

25 Se disolvió 1-bencenosulfonil-1H-indol (504 mg, 2 mmol) junto con la cetona (Ket-10, 434 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 2,3 mmol). La preparación fue agitada 15h a TA. Debido a que la transformación no estaba completa según DC, se agitó la mezcla otros 3d. Para el procesamiento, se mezcló la solución reactiva con
 30 NaOH 2N (10 ml). La mezcla fue agitada otros 20min. Después de separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Los

extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados. El producto bruto obtenido (917 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc). Además de un compuesto de bis-indol (178 mg, punto de fusión: 237-242°C), se obtuvo la olefina deseada con un rendimiento de 440 mg (48%, punto de fusión: 165-167°C) en forma cristalina.

N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereoisómero apolar

La olefina recién obtenida (300 mg, 0,66 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml) (no se disolvieron todas las sustancias, por lo que parece apropiada una cantidad mayor de HBr). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (0,8 g, 7 mmol) en 40min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva otras 3h. Para el procesamiento, se concentró la mezcla en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante adición de NaOH 5N (20 ml). La solución obtenida fue mezclada con diclorometano y extraída (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 y concentradas. El residuo obtenido (290 mg) fue purificado mediante cromatografía en columna (eluyente: 1) EtOAc; 2) EtOAc/EtOH 2:1; 3) EtOH). El diastereoisómero apolar, que se ubicaba en el cromatograma de capa delgada cerca del frente de disolvente al usar EtOAc, se obtuvo así con un rendimiento de 29 mg (9%) en forma de un aceite color amarillento. El diastereoisómero polar, que permaneció en el cromatograma por capa delgada cerca de la mancha inicial al usar EtOAc, fue obtenido con un rendimiento de 132 mg (43%) como un sólido blanco (punto de fusión: 139-142°C). El educto fue recuperado en un 40%.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,54-1,78 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,99-2,17 (m, 8H), 2,65-2,90 (m, 3H), 7,17-7,64 (m, 12H), 7,82-8,03 (m, 3H)
 ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 27,7, 33,3, 34,7, 37,8, 58,8, 113,8, 119,9, 121,7, 122,9, 124,5, 126,8, 127,5, 129,0, 129,2, 130,6, 133,5, 135,4, 138,5, 139,8

30 Ejemplo 295:

N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, diastereoisómero polar

El diastereómero polar obtenido según el Ejemplo 294 es, de aquí en adelante, el Ejemplo 295.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30-1,51 (m, 2H), 1,87-2,07 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,75-2,94 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H),
5 7,31-7,52 (m, 9H), 7,33-7,81 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,21Hz, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 29,1, 33,0, 34,7, 38,1, 63,1, 113,7, 119,7, 121,2, 122,9, 124,5, 126,6, 127,3, 127,8, 128,3, 129,1, 130,2, 133,5, 134,8, 135,4, 138,2

Ejemplo 296:

10 (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(metil)-(1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol), mezcla de diastereómeros

La base libre del Ejemplo 16 (350 mg, 1,06 mmol) fue preparada en dimetilformamida/tetrahidrofurano (20 ml, 1:1). La solución transparente color
15 amarillo claro obtenida se mezcló a TA con hidruro sódico (al 60% suspensión en aceite mineral, 110 mg, 2,75 mmol). La mezcla reactiva produjo primero gas, a continuación precipitó un sólido claro. Éste fue agitado 1h a 57°C (temperatura de baño de aceite). Luego se adicionó a esta temperatura epiclorhidrina (255 mg, 0,22 ml, 2,75 mmol; 1,183 g/ml). La mezcla reactiva
20 empezó a hervir. Se agitó 1h a 57°C (temperatura de baño de aceite). A continuación se mezcló con agua (30 ml) y dietil éter (20 ml). La mezcla fue agitada 10min. A continuación se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución acuosa saturada de NaCl (3x10 ml), secadas con sulfato sódico y filtradas. A continuación se eliminaron por completo los
25 componentes volátiles. Se obtuvo un aceite color amarillo claro, que aún contenía dimetilformamida. Del aceite cristalizó durante la noche un sólido incoloro. Éste era insoluble en metanol. El sólido fue separado por filtración y secado en vacío (100 mg, 0,26 mmol; 24% ambos diastereómeros). El filtrado fue aplicado a gel de sílice grueso y separado mediante cromatografía [gel de
30 sílice 60 (150 g); acetato de etilo (500 ml); acetato de etilo/metanol 5:1 (500 ml), 2:1 (500 ml)]. Se aisló más epóxido (200 mg, 0,52 mmol; 49%; ambos diastereómeros, punto de fusión 147-150°C).

¹H-NMR (400 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,56 (s, br, 1H), 1,88-2,25 (m, br, 12H), 2,36 (psd, 1H), 2,53-3,03 (m, 4H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,90-4,14 (m, 1H), 5,96 (s, br, 1H), 6,97 (pst, 1H), 7,06 (pst, 1H), 7,27 (pst, 1H), 7,36 u, 7,51 (pst u, psd, 6H)

5 ¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 8,66, 8,68, 26,93, 26,99, 28,96, 29,01, 32,71, 32,75, 44,66, 44,84, 44,94, 45,19, 50,71, 50,75, 60,18, 60,20, 106,12, 106,16, 110,08, 110,09, 117,94, 117,95, 118,66, 118,67, 120,84, 120,86, 126,45, 127,17, 127,19, 127,47, 127,49, 127,95, 127,96, 129,23, 129,25, 131,00, 135,99, 136,02, 138,42, 138,49, 142,26, 142,27

10 **Ejemplo 297:**

N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexanoamina, citrato (1:1), diastereómero polar

La base libre del derivado de escatol polar del Ejemplo 18 (500 mg, 1,50 mmol) se preparó en dimetilformamida/tetrahidrofurano (20 ml, 1:1) y se mezcló la
 15 solución transparente color amarillo claro con hidruro sódico (60% suspensión en aceite mineral, 210 mg, 3,13 mmol). La mezcla reactiva produjo gas. A continuación precipitó un sólido claro. Se agitó 1h a 57°C (temperatura de baño de aceite). Luego se adicionó a esta temperatura epiclorhidrina (290 mg, 0,122 ml, 3,13 mmol; 1,183 g/ml). La mezcla reactiva empezó a hervir. Se agitó 1h a
 20 57°C (temperatura de baño de aceite). A continuación se mezcló la mezcla reactiva con agua (30 ml) y dietil éter (20 ml) y se agitó 10min. A continuación se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2x20 ml). Se hizo el intento de extraer la fase acuosa con diclorometano. Pero esto no dio resultado. No era posible extraer epóxido. Las fases orgánicas
 25 combinadas (acetato de etilo y dietil éter) fueron lavadas con una disolución acuosa saturada de NaCl (3x10 ml), secadas con sulfato sódico y filtradas. A continuación se eliminaron por completo los componentes volátiles en vacío. Se hizo el intento de separar el residuo mediante cromatografía [gel de sílice 60 (150 g), acetato de etilo/metanol 1:1 (1.500 ml)]. Se aislaron 215 mg (0,55
 30 mmol; 37%) del compuesto meta polar como un polvo incoloro.

Citrato polar: El derivado de escatol polar recién obtenido (50 mg, 0,129 mmol) fue disuelto en etanol hirviente (3 ml). Se añadió ácido cítrico (27 mg, 0,14

mmol). La solución clara fue agitada bajo calor de ebullición durante 30min. A continuación se enfrió la mezcla reactiva a TA y se dejó reposar 24h a esta temperatura. Precipitó una sustancia microcristalina incolora. Ésta fue separada por filtración y lavada con etanol (2x5 ml). Se obtuvieron 52 mg (0,090 mmol; 69%) del citrato polar (punto de fusión 182-184°C).

Ejemplo 298:

1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato (1:1), racemato

Se suspendió el Ejemplo 296 (150 mg, 0,39 mmol) en etanol (15 ml). La suspensión fue mezclada a TA con dimetilamina (35 mg, 0,78 mmol; 33% en etanol, 0,14 ml; 0,76 g/ml). Debido a que no reaccionó a TA, se agitó la mezcla reactiva 10h a 59°C (temperatura de baño de aceite). A continuación se concentró la mezcla reactiva en vacío hasta sequedad. El aminoalcohol fue aislado algo contaminado como un aceite amarillo claro (120 mg, 0,26 mmol; 67%) y se usó así para la formación del citrato. A una solución del aminoalcohol recién producido (110 mg, 0,26 mmol) en etanol hirviente (3 ml) se adicionó ácido cítrico (54 mg, 0,28 mmol). La solución clara fue agitada bajo calor de ebullición durante 30min. A continuación se enfrió la mezcla reactiva a TA. Precipitó un sólido amarillo claro. Éste fue retirado por filtración y lavado con etanol (3x1 ml). Se aislaron 48 mg (0,08 mmol; 30%) del citrato (Ejemplo 298) (PF.: 170-173°C).

Ejemplo 299:

1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato (1:1), diastereómero polar

A la base libre del epóxido polar del Ejemplo 297 (160 mg, 0,41 mmol) en etanol (15 ml) se adicionó dimetilamina (37 mg, 0,82 mmol; 33% en etanol, 0,15 ml; 0,76 g/ml) a TA. Debido a que no reaccionó a TA, se agitó la mezcla reactiva 4h a 59°C (temperatura de baño de aceite) y durante una noche a TA. A continuación se concentró la mezcla reactiva en vacío a aproximadamente 5 ml. Precipitó un sólido incoloro. Éste fue separado por filtración. Se aislaron 132 mg (0,30 mmol; 74%) del aminoalcohol polar.

Citrato polar: A una solución del aminoalcohol recién aislado (112 mg, 0,26 mmol) se adicionó, en etanol hirviendo (3 ml), ácido cítrico (55 mg, 0,284 mmol). La solución clara fue agitada bajo calor de ebullición durante 30min. A continuación se enfrió la mezcla reactiva a TA y se dejó reposar 24h a esta
 5 temperatura. Precipitó en el etanol tibio una sustancia microcristalina incolora. Este precipitado fue separado por filtración y secado en vacío. Se aislaron 128 mg (0,21 mmol; 79%) del citrato polar (Ejemplo 299).

Ejemplo 300:

(±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-1-il)etanol,
 10 clorhidrato

Bajo atmósfera protectora, se preparó la cetona (Ket-10, 217 mg, 1 mmol) junto con 2-indol-1-iletanol (Ind-107, 161 mg, 1 mmol) en diclorometano abs. (10 ml). A continuación se adicionó trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 1,03 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el
 15 procesamiento, se mezcló la solución clara color morado con sosa cáustica 1N (10 ml), apareciendo una decoloración. Se agitó 30min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ y concentradas. El producto fue purificado mediante cromatografía en gel de
 20 sílice G [40 g; metanol/N H₃ (500:1)]. La olefina deseada se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 30% (104 mg).

Citrato: A una solución de la olefina recién aislada (104 mg, 0,3 mmol) en etil metil cetona (5 ml) se adicionó clorotrimetilsilano (0,06 ml, 0,45 mmol) y se agitó 2h a TA. La mezcla reactiva tomó un color rojizo. El clorhidrato (Ejemplo 300)
 25 fue obtenido como un sólido color salmón con un rendimiento del 68% (81 mg) y con un punto de fusión de 217-219°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,84-2,04 (m, 1H), 2,34-2,27 (m), 2,80-2,94 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,64 (t, J = 5,53 Hz, 2H), 4,01-4,20 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 6,10-6,21 (m, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,07-7,17
 30 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,35-7,56 (m, 4H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 10,64-10,88 (m, 1H)

Ejemplo 301:

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol),
clorhidrato, citrato (1:1)

La olefina producida según el Ejemplo 294, N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-
5 (fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina (150 mg, 0,33 mmol), fue disuelta
bajo calor de ebullición en etanol (20 ml) y mezclada con ácido cítrico (65 mg,
0,34 mmol) disuelto en etanol caliente (3 ml). Como no se obtuvo precipitación
aún después de enfriar la preparación, se concentró el disolvente en
evaporador rotativo. El residuo fue disuelto en isopropanol (12 ml) bajo calor de
10 ebullición. Al enfriar se obtuvo un precipitado pegajoso, que se volvió cristalino
después de trituración y reposo prolongado. El sólido fue separado con frita de
vidrio y a continuación secado. El producto deseado se obtuvo con un
rendimiento de 171 mg (63%, Punto de fusión: 198-200°C) como citrato
(Ejemplo 301).

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-O₅) δ ppm: 1,68-1,88 (m, 1H), 2,13-2,41 (m, 9H),
2,45-2,76 (m, 4H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,93-3,06 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,21-7,45
(m, 5H), 7,49-7,61 (m, 4H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,89-8,01 (m,
3H)

20 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm: 26,4, 27,8, 30,8, 38,0, 62,7, 71,6 (s, 1C),
113,3, 121,2, 122,6, 123,0, 123,3, 123,7, 124,9, 126,6, 127,5, 127,9, 128,1,
128,9, 129,8, 134,6, 134,7, 136,8, 138,5, 171,2, 176,2

Ejemplo 302:

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-1H-indol, clorhidrato

4-bencil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanol

25 Se enfrió una solución de 2-metilindol (500 mg, 3,81 mmol) en THF seco (20 ml)
bajo corriente de argón a -5°C. A continuación se adicionó cuidadosamente
gota a gota terc-butillitio (4,19 mmol, 2,47 ml, en solución 1,7M en pentano) de
manera tal que no se rebasa una temperatura de reacción de 0°C. Después de
concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva 2h a 0°C. A continuación se
30 adicionó gota a gota una solución de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona
(Ket-3, 880 mg, 3,81 mmol) en THF anhidro (7 ml) a 0°C. La mezcla se agitó

15min a 0°C y a continuación 4h a TA. La mezcla reactiva se desactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con cloruro de metileno (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, eliminándose el disolvente en vacío. La purificación se realizó con cromatografía flash (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc 8:2). Se obtuvieron 456 mg (33%) del ciclohexanol deseado, punto de fusión 105-107°C. Se obtuvo sólo 1 de 2 diastereoisómeros posibles.

[1-bencil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]dimetilamina

Una solución del ciclohexanol recién producido (500 mg, 1,53 mmol) en ácido bromhídrico (5 ml, 48%) se calentó 15min a reflujo. La mezcla reactiva enfriada se ajustó a un pH 9 con NaOH 5N. Se extrajo la mezcla con diclorometano (4→10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y después se eliminó el disolvente en vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía flash [gel de sílice, ciclohexano/EtOAc (1:1)]. Se obtuvieron 230 mg (44%) de la olefina deseada.

[1-bencil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]dimetilamina, clorhidrato (302)

Para la producción del clorhidrato, se disolvió la olefina recién obtenida (220 mg, 0,638 mmol) en etil metil cetona (5 ml), se mezcló con clorotrimetilsilano (105 mg, 0,96 mmol) y se agitó 1h a TA en el recipiente de reacción abierto. El sólido generado fue aspirado. El clorhidrato (302) se obtuvo con un rendimiento de 160 mg (66%) como un sólido blanco y un punto de fusión de 244-246°C.

Ejemplo 303:

N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina clorhidrato, diastereómero apolar

Ejemplo 304:

N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina clorhidrato, diastereómero polar

N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar y apolar)

Se suspendió el Ejemplo 251 (316 mg, 0,74 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 10 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (439 mg, 3,7 mmol) en 10min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 24h a TA. Se obtuvo una solución clara. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 5N (75 ml) y se mezcló con acetato de etilo (70 ml). Esta mezcla fue agitada 24h a TA. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El producto bruto obtenido (220 mg) pudo purificarse mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); metanol (300 ml)]. Se obtuvo N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) con un rendimiento de 60 mg (19%). El diastereoisómero polar fue aislado con un rendimiento de 43 mg (13%).

N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina clorhidrato, diastereómero apolar

Se disolvió N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar) (60 mg, 0,13 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (25 µl, 0,2 mmol) y se agitó 1h. Apareció un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 303 (59 mg, PF.: 199-204°C, rendimiento 90%) era un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, TA, DMSO-d₆) δ ppm: 1,49 (psd, 2H), 2,08 (pst, 1H), 2,38 (psq, 2 H), 2,65 (psd, 6H), 2,90 (psd, 2H), 2,99 (psqt, 1H), 3,08 (pst, 4H), 6,94 (pst, 1H), 7,02 (pst, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,48 (psd, 1H), 7,51 (psd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,82 (psd, 1H), 8,69 (d, 2H), 10,19 (s, br, 1H), 11,36 (s, 1H)

N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina clorhidrato, diastereómero polar (304)

Se disolvió N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero polar) (43 mg, 0,1 mmol) en acetato de etilo (20 ml). A TA se adicionó luego gota a gota Me₃SiCl (19 µl, 0,15 mmol) y se agitó 1h. Se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado, lavado con acetato de etilo (2x5 ml) y a continuación secado. El Ejemplo 304 (40 mg, PF.: 188-191°C, rendimiento 87%) era un sólido blanco.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,47-1,67-(m, 4H), 2,17-2,37-(m, 2H), 2,51-2,57 (m, 6H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,95-3,14 (m, 4), 6,83-7,04 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,38-7,48-(m, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,78 (d, J = 6,43 Hz, 2H), 10,57 (s, 1H), 11,33 (s, 1H)

Ejemplo 305:

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero polar

Ejemplo 306:

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero apolar

(±)-2-(4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

Se disolvió 3-metilindol (Ind-10, 367 mg, 2,8 mmol) junto con la cetona Ket-18 (750 mg, 3,3 mmol) en diclorometano (25 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,4 ml, 4,5 mmol). La preparación fue agitada 24h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 2N (20 ml) y se agitó 20min a TA. Después de la separación de fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na₂SO₄ y a continuación concentrados. El producto bruto ((±)-2-(4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol) fue obtenido con un rendimiento de 940 mg (99%) como un aceite amarillo y se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero polar (305) y N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-

metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina, diastereómero apolar (306)

Se suspendió (±)-2-(4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclo-hex-1-enil)-3-metil-1H-indol (935 mg, 2,7 mmol) en HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 40 ml). A continuación se adicionó a la preparación, a TA, Sn en polvo (1,6 g, 13,8 mmol) en 30min y poco a poco. Después de la adición, se agitó la mezcla reactiva 24h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con EtOH (20 ml) y se concentró en evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo remanente fue basificado mediante la adición de NaOH 5N (100 ml) y se agitó 18h con acetato de etilo (30 ml) a TA. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (4x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (30 ml), secadas con Na₂SO₄ y a continuación concentradas. El residuo obtenido (1 g) fue purificado mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (70 g); EtOAc (400 ml), metanol (400 ml)]. El Ejemplo 305 fue obtenido con un rendimiento de 416 mg (30%) como un aceite amarillo. El Ejemplo 306 fue obtenido con un rendimiento de 249 mg (18%) como un aceite amarillo.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,66-1,87 (m, 3H), 1,89-2,01 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,42-2,47 (m, 3H), 2,56-2,72 (m, 2H), 2,82-2,98-(m, 1H), 6,83-7,01 (m, 2H), 7,08-7,24 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,22 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 10,45 (s, 1H)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,60-1,67 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H) 10,55 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ ppm: 8,3, 17,0, 26,9, 28,9, 34,1, 35,1, 58,6, 103,6, 110,4, 113,8, 117,4, 117,8, 119,9, 128,6, 135,1, 139,8, 151,2, 180,2

Ejemplo 307:

2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, mezcla de diastereómeros

2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, mezcla de diastereómeros (219b)

Se prepararon la Ket-10 (8.8g, 40,48 mmol) y el Ind-5 (6,52 g, 40,48 mmol) en

diclorometano abs. (250 ml) a 0°C. A continuación se adicionó rápidamente silil éster de ácido trifluorometanosulfónico (8,76 ml, 44,52 mmol) en diclorometano abs. (10 ml) y se agitó 20min bajo enfriamiento con hielo. La preparación fue agitada durante una noche a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla reactiva con NaOH 1N (120 ml) y se agitó 10min a TA, tomando la preparación un color amarillo y precipitando. Bajo enfriamiento con hielo, se agitó otros 20min, se aspiró el material precipitado, se separó una vez más por gravedad en etanol, se aspiró y secó en vacío. Esta mezcla fue usada para la siguiente síntesis. Rendimiento: 8,63 g (59%, mezcla 1:1 de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol y N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-spiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina). La mezcla (8,63 g, 23,88 mmol) fue preparada en HCl concentrado (730 ml) y se agitó durante la noche a TA. A continuación se adicionó estaño (35,1g, 303,33 mmol) en 2h y poco a poco (se presentó siempre precipitación, que se volvió a disolver después de agitación prolongada, y al final el color cambió de rojo/anaranjado a gris) y se agitó 2,5h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la preparación bajo enfriamiento con hielo con NaOH 5N (aprox. 1.500 ml) y se agitó 10min a TA, aparcediendo un precipitado blanco. El precipitado fue aspirado con celite y lavado con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3x100 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada en vacío (sólo 412 mg de producto aislado). El celite fue hervido con CH₂Cl₂ (2x100 ml) y con etanol (3x100 ml) y a continuación separado por filtración. El filtrado fue concentrado en vacío. El residuo sólido fue recristalizado en tolueno. Rendimiento (307): 4,29 g (49%, mezcla de diastereómeros); punto de fusión: 205-210°C.

Diastereómero 1:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,49 (2H, m); 1,62 (2H, m); 2,03 (6H, s); 2,15 (2H, m); 2,81 (4 H; m); 3,49 (2H, m); 4,57 (1H, t, OH); 6,90 (2H, m); 7,28 (2H, m); 7,38 (5H, m); 10,64 (1H, s)

Diastereómero 2: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,48 (2H, m); 1,80 (2H, m); 1,96 (2H, m); 2,38 (6H, s); 2,56-2,64 (4H, m); 2,81 (2 H; m); 2,96 (2H, m); 3,49 (2H, m); 6,89 (2H, m); 7,14 (1H, m); 7,35 (1H, m); 7,51 (5H, m); 10,35 (1H, s), citrato

Los siguientes ejemplos fueron identificados con analítica HPLC-MS:

Ejemplo	Pico MS :
1	363.2
3	403.2
6	375.2
8	403.2
9	428.1
10	379.2
16	286.3
17	333.3
18	288.3
22	370.2
23	311.2
24	379.2
25	399.2
26	363.2
27	329.3
28	304.2
29	316.2
30	345.3
31	311.3
33	371.2
34	337.3
35	312.3
36	427.2
37	421.2
38	393.3
39	387.3
40	368.2
41	407.2

42	373.2
43	339.3
44	314.3
45	298.2
48	389.2
49	355.3
51	490.2
62	440.3
63	402.2
64	438.3

65	409.2
66	448.3
67	405.2
68	372.2
69	372.2
70	338.3
71	338.3
72	358.2
73	415.2
74	415.2
75	381.2
76	401.2
77	365.2
78	365.2
79	331.3
80	351.2
81	351.3

120	431.2
121	397.2
122	397.2
123	417.2
124	417.2
125	343.3
126	343.3
127	363.2
128	318.2
129	347.3
130	347.3
131	313.3
132	313.3
133	373.2
134	373.2
135	339.3
136	314.3
139	429.3
140	429.2
141	423.2
142	423.2

143	395.3
144	395.3
145	389.3
146	389.3
147	415.3
148	415.3
149	409.2
150	409
153	391.2
156	375.2
157	341.3
158	341.3
159	361.3

160	316.3
164	359.3
171	419.2
172	405.2
173	433.2
174	447.2
175	447.2
176	413.3
177	41.3
178	433.3
179	433.2
180	391.2
181	357.3
182	357.3
183	377.3
184	377.3
219	363.2
220	405.2
223	289.3
224	289.3
225	289.3
226	334.3
227	274.3
231	272.3
232	272.3

233	378.2
234	379.1
235	274.3
236	274.3
239	332.3
240	287.3
241	333.2
242	303.2
243	350.2

Análisis farmacológicos

Medida de la unión a ORL-1

Los compuestos de la invención fueron analizados en un ensayo de unión al receptor con ^3H -nociceptina/orfanina FQ en membranas de células CHO-ORL-1 recombinantes. Este sistema de ensayo fue realizado según el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, p. 816-824). La concentración de ^3H -nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. El ensayo de unión se llevó a cabo con cada vez 20 μg de proteína de membrana por cada 200 μl de preparación, en 50mM de hepes, pH 7,4, 10mM MgCl_2 y 1mM de EDTA. La unión al receptor ORL-1 se determinó usando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante incubación durante una hora de la preparación a TA, seguida por medición en contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 como valor K_i en nanomoles ó % de inhibición con $c=1\mu\text{M}$.

15 Medida de la unión a μ

Se determinó la afinidad del receptor por el receptor opioide- μ humano en una preparación homogénea en placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series de dilución del compuesto a analizar en cada caso con una preparación de membrana receptora (15-40 μg de proteína por 250 μl de preparación incubada) de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide- μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radioactivo [^3H]-naloxona (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1mg de perlas WGA-SPA (aglutinina de germen de trigo, por sus siglas en inglés, perlas SPA de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) a un volumen total de 250 μl , durante 90 minutos, a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó 50 mmol/l de Tris-HCl complementado con 0,05% en peso de azida de sodio y 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica, se adicionó además 25 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Después de terminar el tiempo de incubación de 90 minutos, se centrifugaron las placas de microtitulación durante 20 minutos a 1.000g y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento en porcentaje del ligando radioactivo de su unión al receptor opioide- μ humano a una concentración de las sustancias de ensayo de 1 $\mu\text{mol/l}$ y se indica como inhibición en porcentaje (%inhibición) de la

unión específica. En algunos casos se calculó, a partir del desplazamiento en porcentaje a diferentes concentraciones de los compuestos a analizar de fórmula general I, las concentraciones de inhibición IC₅₀, que causan un desplazamiento del 50% del ligando radioactivo. Mediante transformación con la
 5 relación Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores Ki para las sustancias a ensayar.

Prueba analgésica en el ensayo de retracción de cola (Tail-flick) en el ratón

Los ratones fueron colocados en cada caso individualmente en una jaula de ensayo y la base de la cola se expuso a un rayo de calor enfocado desde una
 10 lámpara eléctrica (tipo Tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de manera que el tiempo desde el encendido de la lámpara hasta la retracción repentina de la cola (latencia de dolor) de los ratones sin tratar era de 3 a 5 segundos. Antes de aplicar la solución del compuesto de la invención y de las respectivas soluciones comparativas, los ratones fueron
 15 expuestos dos veces a pruebas previas en cinco minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones. Las soluciones del compuesto de la invención de fórmula general I, así como las soluciones comparativas, fueron administradas vía intravenosa. La medición de dolor se realizó en cada caso 10, 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. La actividad analgésica se
 20 determina como incremento en la latencia de dolor (% del efecto antinociceptivo máximo posible) según la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

donde el tiempo T₀ es el tiempo de latencia antes de la administración, el tiempo T₁ es el tiempo de latencia después de la administración de la combinación de
 25 sustancia activa y el tiempo T₂ es la duración máxima de exposición (12 segundos).

Prueba analgésica en el ensayo de retracción de cola en la rata

Se analizó la efectividad analgésica de los compuestos de prueba en el ensayo de rayo focal (retracción de cola) en la rata según el método de D'Amour y Smith
 30 (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Se usaron para ello ratas hembra Sprague Dawley con un peso entre 134 y 189 g. Los animales se colocaron individualmente en jaulas especiales de ensayo y la base de su cola fue expuesta a un rayo de calor enfocado con una lámpara (Tail-flick tipo 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se había ajustado de manera tal

que el tiempo entre el encendido de la lámpara hasta la retracción repentina de la cola (latencia de dolor) en los animales sin tratar ascendía a 2,5-5 segundos. Antes de administrar un compuesto de ensayo, se hicieron dos pruebas previas con los animales en 30 minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como promedio previo al ensayo. La medición de dolor fue realizada 20, 40 y 60 minutos después de administración intravenosa. El efecto analgésico fue determinado como incremento de la latencia de dolor (%MPE) según la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

donde T_0 es el tiempo de latencia antes y T_1 el tiempo de latencia después de la administración de sustancias, T_2 es el tiempo máximo de exposición (12 s).

Para determinar la dependencia de la dosis se administró el respectivo compuesto de ensayo en 3 – 5 dosis incrementales en forma logarítmica, incluyendo en cada caso la dosis umbral y de actividad máxima, y se determinaron los valores ED_{50} con la ayuda de un análisis de regresión. El cálculo de ED_{50} se realizó en el máximo de actividad, 20 minutos después de la administración intravenosa de sustancia. A modo de ejemplo se determinaron los siguientes valores:

Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 μ M o Ki [μ M]	%inhibición (μ) con 1 μ M o Ki [μ M]	retracción de cola, i.v.
1	0.0012	0.0044	99% MPE con 100 μ g/kg (ratón)
3	58%	0.1100	
4	0.0200	0.0092	
6	66%	0.0240	
7	2	40%	
8	-	-	
9	39%	0.0370	
10	37%	0.0330	
11	49%	0.3200	
13	10%	23%	
14	3	0.0360	
15	-	64%	
16	16%	51%	
17	0.0009	0.0004	79% MPE con 100 μ g/kg (ratón)

20

Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 μ M o Ki [μ M]	%inhibición (μ) con 1 μ M o Ki [μ M]	retracción de cola, i.v.

18	0.0140	0.0130	
19	70%	89%	
20	100%	102%	
21	53%	60%	
22	-	62%	
23	87%	96%	
24	73%	0.1400	
25	27%	53%	
26	-	61%	
27	58%	93%	
28	12%	39%	
29	35%	58%	
30	75%	89%	
31	96%	100%	
32	35%	60%	
33	-	30%	
34	26%	50%	
35	17%	41%	
36	-	20%	
37	-	13%	
38	11%	-	
39	55%	78%	
40	-	-	
41	29%	40%	
42	50%	73%	
43	48%	0.5300	
44	17%	37%	
45	16%	97%	
46	78%	101%	
47	62%	92%	
48	64%	95%	
49	74%	98%	
51	36%	61%	
52	35%	100%	
53	88%	100%	
54	89%	95%	
55	31%	90%	
56	80%	98%	
57	66%	83%	
58	90%	92%	
59	84%	96%	
60	52%	97%	
61	52%	86%	
62	78%	96%	
63	79%	98%	
64	63%	99%	
65	65%	98%	
66	-	21%	
67	46%	98%	
68	13%	83%	
Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 μ M o Ki [μ M]	%inhibición (μ) con 1 μ M o Ki [μ M]	retracción de cola, i.v.

69	46%	98%	
70	68%	97%	
71	10%	50%	
72	38%	54%	
73	18%	60%	
74	57%	67%	
75	-	21%	
76	18%	24%	
77	-	75%	
78	55%	90%	
79	92%	102%	
80	94%	0.0012	
81	24%	0.5600	
82	38%	74%	
83	102%	97%	
84	-	-	
85	81%	100%	
86	32%	68%	
87	99%	100%	
88	19%	41%	
89	98%	100%	
90	27%	36%	
91	89%	100%	
92	26%	64%	
93	99%	99%	
94	91%	98%	
95	100%	101%	
96	87%	91%	
97	57%	98%	
98	19%	48%	
99	98%	100%	
100	10%	34%	
101	99%	99%	
102	50%	57%	
103	80%	99%	
104	-	42%	
105	99%	100%	
106	14%	38%	
107	99%	98%	
108	37%	43%	
109	62%	99%	
110	23%	53%	
111	101%	100%	
112	72%	98%	
113	55%	83%	
114	99%	100%	
115	38%	62%	

Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 μM o Ki [μM]	%inhibición (μ) con 1 μM o Ki [μM]	retracción de cola, i.v.

116	99%	100%	
117	42%	55%	
118	87%	94%	
119	19%	56%	
120	-	-	
121	30%	94%	
122	-	16%	
123	29%	77%	
124	67%	65%	
125	69%	97%	
126	-	61%	
127	70%	94%	
128	27%	38%	
129	15%	51%	
130	68%	93%	
131	97%	99%	
132	62%	85%	
133	63%	83%	
134	18%	35%	
135	18%	27%	
136	32%	28%	
137	98%	99%	
138	52%	72%	
139	-	10%	
140	11%	21%	
141	35%	37%	
142	28%	47%	
143	61%	79%	
144	-	12%	
145	95%	95%	
146	62%	87%	
147	73%	87%	
148	18%	29%	
149	93%	94%	
150	27%	26%	
151	98%	100%	
152	76%	92%	
153	84%	99%	
156	11%	41%	
157	-	76%	
158	17%	54%	
159	95%	98%	
160	-	29%	

5

Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 μM o K_i [μM]	%inhibición (μ) con 1 μM o K_i [μM]	retracción de cola, i.v.

161	77%	98%	
162	87%	100%	
163	100%	102%	
164	84%	99%	
165	99%	101%	
166	98%	100%	
167	99%	99%	
168	45%	84%	
169	99%	101%	100% MPE con 100 µg/kg (rata)
170	88%	95%	
171	36%	88%	
172	83%	99%	
173	99%	100%	
174	55%	90%	
175	67%	96%	
176	66%	81%	
177	99%	100%	
178	99%	95%	
179	38%	66%	
180	86%	98%	
181	64%	91%	
182	99%	101%	100% MPE con 100 µg/kg (rata)
183	79%	82%	
184	99%	101%	
185	69%	65%	
186	98%	101%	
187	100%	100%	
188	41%	68%	
189	100%	98%	
190	76%	87%	
191	99%	100%	
192	71%	86%	
193	98%	101%	
194	96%	96%	
195	100%	101%	
196	95%	99%	
197	100%	100%	
198	78%	80%	
199	99%	95%	
200	99%	0.0003	
201	100%	0.0003	
202	72%	0.1100	

5

Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 µM o Ki [µM]	%inhibición (µ) con 1 µM o Ki [µM]	retracción de cola, i.v.

203	99%	101%	96% MPE con 100 µg/kg (rata)
204	87%	98%	
205	99%	101%	100% MPE con 100 µg/kg (rata)
206	87%	94%	
207	99%	0.0003	100% MPE con 10 µg/kg (rata)
208	56%	0.4500	
209	100%	99%	
210	63%	65%	
211	100%	102%	
212	73%	65%	
213	99%	100%	
214	82%	89%	
215	100%	102%	
216	72%	89%	
217	99%	100%	
218	43%	43%	
219	54%	60%	
220	23%	62%	
221	81%	97%	
222	35%	88%	
223	80%	95%	
224	31%	59%	
225	15%	26%	
226	40%	89%	
227	50%	67%	
228	32%	80%	
229	12%	49%	
230	37%	72%	
231	16%	13%	
232	27%	n. d.	
233	65%	0.2100	
234	-	31%	
235	47%	65%	
236	96%	101%	
237	22%	36%	
238	74%	64%	
239	-	n. d.	
240	-	20%	
241	56%	0.0320	
242	-	42%	
243	-	14%	

5

Ejemplo	%inhibición (ORL1) con 1 µM o Ki [µM]	%inhibición (µ) con 1 µM o Ki [µM]	retracción de cola, i.v.

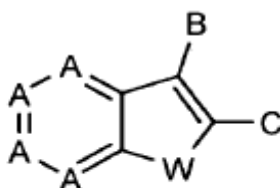
244	39%	62%	
246	95%	97%	
247	95%	97%	
248	67%	91%	
249	63%	97%	
250	15%	54%	
251	n. d.	92%	
252	n. d.	67%	
253	n. d.	35%	
254	n. d.	85%	
255	n. d.	64%	
256	n. d.	99%	
257	n. d.	29%	
258	n. d.	20%	
259	91%	101%	
260	68%	73%	
261	94%	99%	
262	23%	11%	
263	40%	38%	
264	-	35%	
265	-	58%	
266	73%	97%	
267	58%	78%	
268	77%	79%	
269	94%	97%	
270	20%	49%	
271	90%	97%	
272	-	15%	
273	67%	88%	
274	57%	57%	
294	13%	67%	
295	21%	25%	
296	29%	64%	
297	14%	42%	
298	23%	43%	
299	24%	52%	
300	20%	0.8100	
301	32%	18%	
302	0.1300	0.1033	
307	99%	99%	

5 Solución parenteral de un derivado espirocíclico de la invención

3 g de un derivado de indol sustituido de la invención, aquí el Ejemplo 1, es disuelto en 1 l de agua inyectable a temperatura ambiente y se ajusta a condiciones isotónicas por adición de glucosa libre de agua inyectable

REIVINDICACIONES

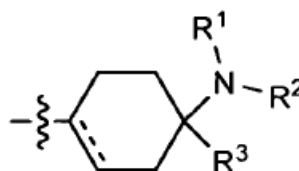
1. Derivados heteroarilo sustituidos de fórmula general I



I

donde

- 5 A representa N o CR⁷⁻¹⁰, donde A es N dos veces como máximo;
 W representa O, S o NR⁴, con la condición de que, cuando W es O o S, A significa CR⁷⁻¹⁰;
 uno de los grupos B o C denota H, alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido,
 10 COR¹², SO₂R¹², arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; y el otro grupo B o C representa



donde

representa un enlace simple o doble;

- R¹ y R² representan, en cada caso independientemente uno de otro, H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado,
 20 mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unidos mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;
 25 o los grupos R¹ y R² representan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, siendo R¹¹H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no

sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido, C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)alquilo(C₁₋₅), en cada caso sustituido o no sustituido; y

R³ representa alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unidos mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;

R⁴ representa H; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; COR¹²; SO₂R¹²; siendo R¹²H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, NHC(O)NHR¹³, NHC(O)R¹³, NH(CNR¹³)NHR¹³, SO₂NHR¹³, alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₈) mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo mono o polisustituido o no sustituido, arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unidos mediante un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; siendo R¹³H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unidos mediante un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;

o R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado anteriormente indicado y R^{10} representa, junto con B, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y, por tanto, R^{10} y B forman un anillo de seis miembros,

5 R^{14} y R^{15} representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, mono o polisustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), mono o polisustituido o no sustituido;

10 o R^{14} y R^{15} juntos forman $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$, siendo R^{16} H, alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

15 donde la expresión “cicloalquilo” o “cicloalquilo(C_{3-8})” se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos, incluyendo cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O, y donde un anillo cicloalquilo también puede estar condensado con otro
20 anillo, saturado o insaturado (también aromático);

25 donde la expresión “arilo” se refiere a hidrocarburo aromáticos, que también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y donde cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo;

30 donde la expresión “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y pudiendo el heterociclo estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo,

pudiendo el heterociclo puede formar parte también de un sistema bicíclico o policíclico;

5 donde los grupos mencionados alquilo(C₁₋₈), alquilo(C₁₋₅), alquilo(C₁₋₃), alquilenos(C₁₋₃) o cicloalquilo(C₃₋₈) pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, OCF₃, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)-OH, =O, alquilo(C₁₋₆), bencilo, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, NHC(=O)alquilo(C₁₋₆), OC(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂-alquilo(C₁₋₆);

10 donde los grupos arilo o heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆) o fenoxi;

15 en forma de racematos; de enantiómeros, diastereómeros, mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o un diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivados heteroarilo según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ y R² representan, independientemente uno del otro, H, alquilo(C₁₋₅),
20 saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o los grupos R¹ y R² juntos significan un anillo y CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, siendo R¹¹ H, alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido.

25 3. Derivados heteroarilo según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R¹ y R² representan, independientemente uno del otro, CH₃ o H, no siendo R¹ y R² simultáneamente H.

4. Derivados heteroarilo sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ significa butilo, fenilo, tiofenilo, tiazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
30 naftilo, bencilo, benzofuranilo, 1,2,4-triazolilo, benzimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo o benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, furilo o tiofenilo unido mediante un grupo alquilo(C₁₋₃) saturado no ramificado, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido.

5. Derivados heteroarilo sustituidos según la reivindicación 4, caracterizados porque R^3 representa fenilo, 4-fluorofenilo, bencilo, butilo o benzotiofenilo.
6. Derivados e heteroarilo sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque B o C representan $(CH_2)_{1-4}-R^{21}$, siendo R^{21} H, OH, SH, COO-alquilo(C_{1-6}), COOH, OC(=O)alquilo(C_{1-6}), NH_2 , NHC(=O)-alquilo(C_{1-6}), o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido.
7. Derivados heteroarilo sustituidos según la reivindicación 6, caracterizados porque R^{21} representa OH, SH, COOCH₃, COOH, OC(=O)CH₃, NH_2 , NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CH₂C(CH₃)₃; o bencimidazol, piridilo, triazolilo, fenilo, pirazolilo, tetrazolilo o imidazolilo, en cada caso no sustituido o sustituido con COOCH₃, CH₃; o ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahydroquinolinilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con =O o CH₃.
8. Derivados heteroarilo sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, metilo, etilo, propilo, butilo, piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, OH, OCH₃, NH_2 , COOH, COOCH₃, NHCH₃ o N(CH₃)₃ o NO₂.
9. Derivados heteroarilo sustituidos según la reivindicación 8, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, NO₂, CN, CF₃, OCH₃, OCF₃ u OH.
10. Derivados heteroarilo sustituidos según la reivindicación 1 del grupo
 - 1) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
 - 3) Acetato de ($\pm$)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etilo, clorhidrato
 - 4) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(3-aminopropil)-1H-indol, citrato
 - 6) ($\pm$)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato
 - 7) ($\pm$)-2-(5,6-dicloro-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
 - 8) ($\pm$)-2-(2-(4-morfolin-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
 - 9) ($\pm$)-2-(4,6-dicloro-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-

- il)etanol, citrato
- 10) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 11) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-(piridin-3-il)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 5 13) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-nitro-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 14) (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 10 15) (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 16) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 17) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 18) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 19) 2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, citrato
- 20) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida, citrato
- 21) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida, citrato
- 20 22) (±)-2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
- 23) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
- 25 24) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol
- 25) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol, citrato
- 26) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato
- 30 27) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato
- 28) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol, citrato
- 35 29) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol, citrato
- 30) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 31) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato

- 32) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, citrato
- 33) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol, clorhidrato
- 5 34) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol
- 35) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol
- 36) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol
- 37) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol, clorhidrato
- 10 38) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato
- 39) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol
- 40) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, clorhidrato
- 15 41) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-bencil-1H-indol, clorhidrato
- 42) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol
- 43) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol
- 44) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol
- 45) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 20 46) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 47) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 48) (±)-3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato
- 25 49) (±)-3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato
- 51) (±)-2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-isoindolin-1,3-diona
- 52) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 30 53) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 54) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 35 55) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 56) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol

- 57) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 58) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol, citrato
- 5 59) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 60) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 61) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol
- 10 62) N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida, citrato
- 63) (±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-acetamida
- 15 64) (±)-N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanoamida
- 65) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-fluor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 66) (±)-2-(2-(4-bencil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)-5-fluor-1H-indol-3-il)etanol
- 20 67) (±)-2-(5-fluor-2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol
- 68) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 69) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 25 70) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 71) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 72) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 73) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 30 74) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 75) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 35 76) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 77) 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato

- 78) 1-bencil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 79) 1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato
- 5 80) 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 81) 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 82) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 10 83) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 84) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 85) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 86) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 87) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 20 88) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 89) 4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 25 90) 4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 91) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 92) 1-bencil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 30 93) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 94) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 35 95) 4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 96) 4-(5-fluor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato

- 97) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 98) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 5 99) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 100) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 101) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
10 fenilciclohexanoamina, citrato
- 102) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 103) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 15 104) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 105) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 106) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 20 107) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 108) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 25 109) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 110) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 111) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 30 112) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato (4:1)
- 113) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 35 114) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 115) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato

- 116) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 117) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 5 118) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol
- 119) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol
- 120) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 121) 1-butil-N,N-dimetil-4(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 10 122) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 123) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 124) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 125) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 126) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 20 127) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 128) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 25 129) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 130) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 131) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 132) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 133) 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 30 134) 1-bencil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 135) 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato
- 35 136) 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 137) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo, citrato
- 138) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo,

- citrato
- 139) 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 140) 1-bencil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 5 141) 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 142) 1-bencil-4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 143) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 10 144) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina, clorhidrato
- 145) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 146) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina, citrato
- 147) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 148) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 149) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 150) 4-(3-bencil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 20 151) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 152) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 153) Ácido 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propanoico, clorhidrato
- 156) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 25 157) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, clorhidrato
- 158) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 159) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 160) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 161) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 30 162) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 163) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 35 164) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 165) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (1:4)

- 166) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 167) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 5 168) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 169) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 170) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 10 171) Ácido 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato
- 172) Ácido 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butanoico, clorhidrato
- 15 173) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butan-1-ol, clorhidrato
- 174) Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 175) Acetato de 4-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 20 176) Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 177) Acetato de 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 178) Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 25 179) Acetato de 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butilo, clorhidrato
- 180) 3-(2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato
- 181) 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato
- 30 182) 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato
- 183) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato
- 35 184) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, clorhidrato
- 185) Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo, clorhidrato

- 186) Acetato de 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propilo, clorhidrato
- 187) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona
- 5 188) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona
- 189) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (4:3)
- 190) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 10 191) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, citrato
- 192) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, citrato
- 15 193) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 194) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 195) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 20 196) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato (2:3)
- 197) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 25 198) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 199) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 200) N,N-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 30 201) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 202) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 35 203) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 204) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato

- 205) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 206) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 5 207) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 208) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 209) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 10 210) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 211) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 212) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 213) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 214) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 20 215) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 216) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 25 217) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 218) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 219) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol
- 30 220) Acetato de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etilo
- 221) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 222) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 35 223) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 224) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato

- 225) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 226) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 227) 4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 228) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-bencilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 5 229) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 230) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, citrato
- 231) (±)-4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- 232) (±)-4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohex-3-enamina
- 10 233) (±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol, cloridrato
- 234) (±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol, cloridrato
- 235) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 15 236) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 237) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina, cloridrato
- 238) 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanamina, cloridrato
- 20 239) (±)-4-(benzofuran-2-il)-1-bencil-N,N-dimetilciclohex-3-enamina, cloridrato
- 240) (±)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- 241) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzofuran-3-il)etanotiol, citrato
- 25 242) (±)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- 243) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 244) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanoamina, citrato
- 246) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol
- 30 247) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina
- 248) 4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
- 249) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 35 250) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 251) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 252) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-

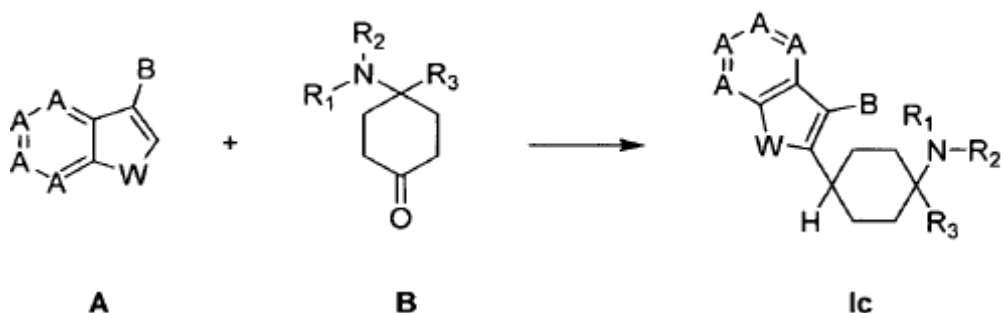
- il)etil)-1H-indol
- 253) (±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 254) (±)-2-(4-(metilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 255) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol,
- 5 citrato
- 256) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 257) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 258) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- 259) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, bromhidrato
- 10 260) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina, citrato
- 261) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
- citrato
- 262) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina,
- citrato
- 15 263) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- 264) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 265) 2-(4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- 266) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato
- 267) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato
- 20 268) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 269) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 270) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol,
- clorhidrato
- 271) 2-(4-(azetidina-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol,
- 25 clorhidrato
- 272) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 273) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propan-
- 1-ol, citrato
- 274) 1-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)-3-
- 30 (metilamino)propan-2-ol, citrato
- 275) 1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea,
- citrato
- 276) 1-bencil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea,
- citrato
- 35 277) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea,
- citrato
- 278) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea,
- citrato

- 279) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato
- 280) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)urea, citrato
- 5 281) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano-sulfonamida, citrato
- 282) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano-sulfonamida, citrato
- 283) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benceno-sulfonamida, citrato
- 10 284) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato
- 285) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato
- 15 286) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, citrato
- 287) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida, citrato
- 288) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benzamida, citrato
- 20 289) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 290) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 25 291) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 292) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina, citrato
- 293) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 30 294) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 295) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina
- 296) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina
- 297) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexanoamina, citrato
- 35 298) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato
- 299) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-

- 1-il)propan-2-ol, citrato
- 300) 2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-1-il)etanol, clorhidrato
- 301) ($\pm$)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol), clorhidrato
- 302) 1-bencil-N,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina, clorhidrato
- 303) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, clorhidrato
- 304) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina, clorhidrato
- 305) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina
- 306) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanoamina
- 307) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

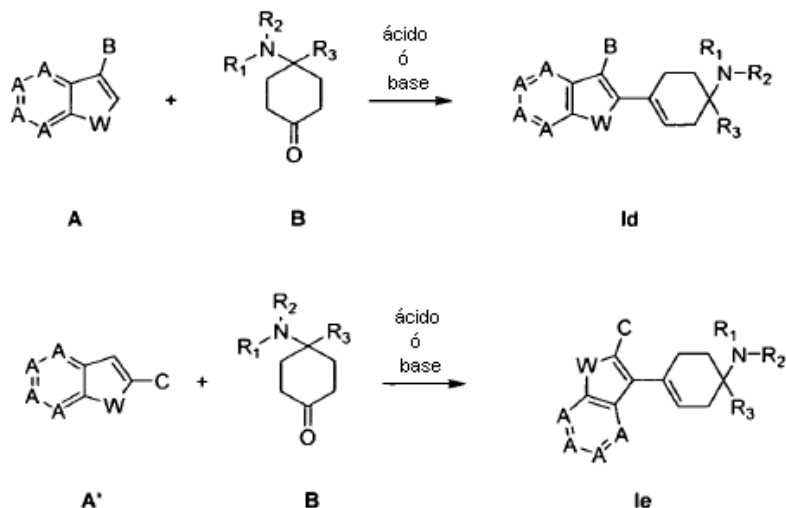
11. Procedimiento para la producción de derivados heteroarilo sustituidos de fórmula Ic



caracterizado porque se las cetonas de fórmula general B se transforman con los heteroarómicos de fórmula general A, en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo acetato de etilo, cloroformo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), acetonitrilo (MeCN) o nitrometano, adicionando un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo HCl, HBr, ácido trifluorometansulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o sin disolvente, en un ácido orgánico o inorgánico o una mezcla de ácidos, a temperaturas entre 0°C y 150°C, opcionalmente con irradiación de microondas, adicionándose a

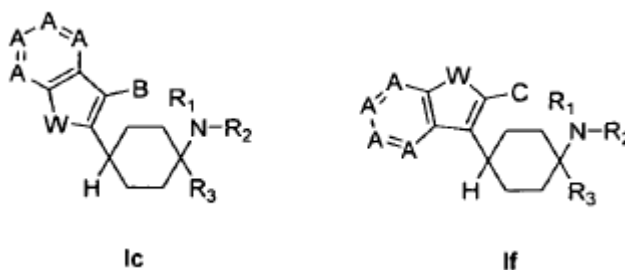
continuación un agente reductor orgánico o inorgánico, por ejemplo trietilsilano o estaño en polvo, a temperaturas entre 0°C y 150°C, usando opcionalmente irradiación de microondas.

12. Procedimiento para la producción de derivados heteroarilo sustituidos de fórmula general Id o le



caracterizado porque los heteroaromáticos de fórmula general A o A' son transformados, con las ciclohexanonas de fórmula general B, en disolventes orgánicos o en una mezcla de disolventes, por ejemplo cloroformo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), acetonitrilo (MeCN) o nitrometano, adicionando un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo HCl, HBr, ácido trifluorometansulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, a temperaturas entre 0°C y 150°C, opcionalmente usando irradiación de microondas; o los heteroaromáticos de fórmula general A o A' son transformados con las ciclohexanonas de fórmula general B con adición de una base, por ejemplo KOH o NaOH, en un disolvente orgánico, por ejemplo metanol, a temperaturas entre 20°C y 100°C.

13. Procedimiento para la producción de derivados heteroarilo sustituidos de fórmula general Ic o If



- 5 caracterizado porque se reducen los compuestos Id o le mediante hidrógeno en forma de HBr/ácido acético glacial/Sn o HCl/Sn (hidrógeno naciente) o H₂ en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio/carbono, platino/carbono, óxido de platino, Níquel de Raney, rodio o complejos de rutenio, en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, HBr o ácido acético, a temperaturas entre 0°C y 150°C.
- 10 **14.** Medicamento caracterizado porque contiene al menos un derivado heteroarilo sustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, opcionalmente en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o de sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o de sales de ácidos o
- 15 cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, y que opcionalmente contiene aditivos y/o coadyuvantes apropiados y/o principios activos adicionales.
- 20 **15.** Utilización de un derivado heteroarilo sustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, opcionalmente en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o de sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos; para la producción
- 25 de un medicamento útil en el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático, crónico o del dolor inflamatorio.
- 30 **16.** Utilización de un derivado heteroarilo sustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la producción de un medicamento útil en el tratamiento de estados de angustia, estrés y síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, Enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas generales, disfunciones del aprendizaje y memoria (como nootrópico), síntomas de privación, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión,
- 35 tinito, prurito, migraña, disfunciones auditivas, motilidad intestinal insuficiente, trastornos de la ingesta alimenticia, anorexia, obesidad,

- 5 disfunciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o, donde el medicamento es coadministrado en el tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis y antinatriuresis, ansiolisis, para modular la actividad motora, para modular la emisión de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síntomas de privación y/o para reducir el potencial de dependencia a opioides.