

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0714041-0 A2**

(22) Data de Depósito: 17/07/2007
(43) Data da Publicação: 18/12/2012
(RPI 2189)



(51) Int.Cl.:

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

(54) Título: DERIVADOS DE HETEROARIL
SUBSTITUÍDOS

(30) Prioridade Unionista: 18/07/2006 DE 102006033109.5

(73) Titular(es): Grünenthal Gmbh

(72) Inventor(es): Babette Yvonne Kögel, Claudia Hinze, Hans Schick, Helmut Sonnenschein, Klaus Linz, Saskia Zemolka, Stefan Schunk, Werner Englberger, heinz Graubaum

(74) Procurador(es): Guerra Adv

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007006325 de
17/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/009415de
24/01/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS. A presente invenção se refere a derivados de heteroaril substituídos, métodos para sua preparação, medicamentos que contém estes compostos e a utilização de derivados de heteroaril substituídos para a elaboração de medicamentos.

DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS

A presente invenção se refere aos derivados de heteroaril substituídos, métodos para sua preparação, medicamentos que contêm estes compostos e a utilização de derivados de heteroaril substituídos para elaboração de medicamentos.

5 O tratamento de estados dolorosos crônicos e não crônicos tem uma grande importância na medicina. Existe uma demanda mundial de terapias analgésicas efetivas e boas. A necessidade terapêutica urgente em relação ao tratamento adequado para o paciente e orientado ao objetivo de estados dolorosos crônicos e não crônicos, entre os que deve compreender-se o tratamento analgésico exitoso e

10 satisfatório para os pacientes, está documentada na grande quantidade trabalhos científica que tem aparecido nos últimos tempos no campo da analgesia aplicada ou da investigação básica sobre a nocicepção.

Os μ -opioides clássicos, como é o caso da morfina, são muito efetivos e de grande importância para a terapia analgésica de dores moderados a intensos. Porém pode

15 ser vantajoso si aparte do receptor μ -opioides também pudesse exercer influencia sobre outros receptores opioides, especialmente sobre o receptor ORL-1, já que os μ -opioides puros não só apresentam efeitos secundários indesejados, tais como (constipação) prisão de ventre e depressão respiratória, senão que também podem causar dependência. Da mesma maneira, os receptores opioides κ , δ e ORL1 têm

20 participação nos estados dolorosos (Opioides: Introdução, pp. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 em: Analgesics – From Chemistre and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

Ademais, o receptor ORL-1 também participa na regulação de outros processos fisiológicos e fisiopatológicos. Aqui se inclui, entre outras cosas, o aprendizado e a

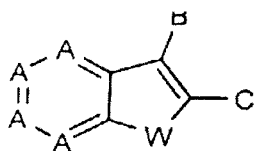
25 formação da memória (Manabe e outros, Nature 394, 1997, pp. 577-581), a

capacidade auditiva (Nishi e outros, ENBO J, 16, 1997, pp. 1858 – 1864), assim como vários outros processos. Em um artigo resumo de Calo e outros (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) revisam-se as indicações ou outros processos biológicos nos quais o receptor ORL-1 joga um papel ou poderia jogá-lo com grande probabilidade. Mencionam-se entre outros: analgesia, estimulação e regulação da ingestão de alimentos, influenciam sobre os μ -agonistas, tais como morfina, tratamento de fenômenos de supressão, redução do potencial de dependência de opioides, ansiolíticos, modulação da atividade motora, transtornos da memória, epilepsia; modulação da distribuição de neurotransmissores, especialmente de glutamato, serotonina e dopamina; e por isto de enfermidades neurodegenerativas; influxo no sistema cardiovascular, perda da ereção, diurese, antinatriuresis, manutenção de eletrólitos, pressão arterial, enfermidades hidropígenas, motilidade intestino (diarréia), efeitos relaxantes sobre as vias respiratórias, reflexo de micção (incontinência urinária). Ademais, se discute o uso de agonistas e antagonistas, tais como anoréxicos, analgésicos (também em co- administração com opioides) ou nootrópicos.

Segundo avanço da tecnologia (WO 02090317) se conhece compostos estruturalmente aplicados que possui afinidade pelo receptor ORL-1, embora não se descreve nenhuma afinidade pelo receptor μ -opioides. Porém, em estes compostos o anel heteroaril se une com o anel ciclohexano através de um nitrogênio.

A finalidade da presente invenção foi por à disposição outros medicamentos que tenham efeito sobre o sistema de receptores opioides e, por isto, medicamentos especiais para o tratamento de diferentes enfermidades que se vinculam a este sistema ou cuja utilização seja adequada em outras indicações relacionadas. Então,

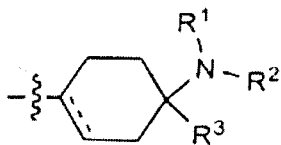
o objeto de esta invenção são os derivados de heteroaril substituídos da fórmula general I:



(Fórmula I)

- 5 Onde A representa N ou CR^{7-10} , onde A quando máximo representa duas vezes N
W significa O, S ou NR^4

Com a condição de que si é W é O ou S, A significa CR^{7-10} ; Um dos resíduos B ou C representa H; C_{1-8} -alquil, em cada caso saturado não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; COR^{12} ; SO_2R^{12} ;
10 aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído, e o outro resíduo B ou C representa



15

Onde

Representa o enlace simples ou um enlace duplo.

R^1 e R^2 representam independentemente um do outro H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou
20 varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma

vez ou varias vezes ou não substituído; ou aril, C₃₋₈-cicloalquil ou heteroaril úmido com C₁₋₃-alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído;

Ou os resíduos R¹ e R² juntos representam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o
5 (CH₂)₃₋₆;

Onde R¹¹ representa H; C₁₋₅-alquil, em todo caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C₃₋₈-cicloalquil em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes
10 ou não substituído; ou aril, C₃₋₈-cicloalquil ou heteroaril úmido com C₁₋₃-alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C(O) fenil, C(O) heteroaril, C(O)C₁₋₅-alquil, em cada caso substituído ou não substituído;

E

R³ representa C₁₋₈-alquil, em todo caso saturado ou não saturado, ramificado ou não
15 ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C₃₋₈-cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril, heteroaril, ou C₃₋₈-cicloalquil úmido com um grupo C₁₋₃-alquil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

20 R⁴ representa H; C₁₋₅-alquil, em todo caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, em cada caso substituído ou não substituído; aril, heteroaril, ou cicloalquil úmido com um grupo C₁₋₃-alquil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; COR¹²; SO₂R¹²;

Onde R^{12} representa H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso saturado ou não saturado, substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, em cada caso substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; ou um aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$;

R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} representam independentemente uns de outros

H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , SO_2OR^{13} , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$, NHC (O) NHR^{13} , NHC (O) R^{13} , NH (CNR¹³) NHR^{13} , SO_2NHR^{13} ; C_{1-5} -alquil, C_{3-8} -cicloalquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

Onde R^{13} representa H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso saturado ou não saturado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

Ou R^7 , R^8 e R^9 tem o significado antes indicado e R^{10} junto com B representam $CH_2CH_2CH_2$ e de esta forma R^{10} e B formam um anel de seis membros.

R^{14} e R^{15} representam independentemente um do outro H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso saturado ou não saturado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril,

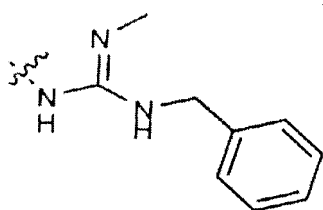
não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C₃₋₈-cicloalquil ou heteroaril úmido com C₁₋₃-alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

Ou R¹⁴ e R¹⁵ representam juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o(CH₂)₃₋₆;

5 Onde R¹⁶ representa H; C₁₋₅-alquil saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

Em forma de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, mesclas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um só enantiómero ou diastereómero; bases ou sais de ácidos fisiologicamente compatíveis.

10 Quando um resíduo, por exemplo, R¹³, está presente dentro de um composto mais de uma vez, por exemplo, em NH (CNR¹³)NHR¹³, o resíduo pode adotar diferentes significados dentro da mesma molécula. Sendo assim, NH (CNR¹³)NHR¹³ pode significar, a modo de exemplo



15 Para os efeitos da presente invenção, as expressões "C₁₋₈-alquil", "C₁₋₃-alquil" e "C₁₋₅-alquil" incluem resíduos de hidrocarburos saturados ou não saturados acíclicos que podem ser de corrente ramificada o corrente lineal, assim como não substituídos ou substituídos uma vez ou varias vezes, com 1 a 8 ou 1 a 3 átomos C, ou 1-5 átomos C, aliás, C₁₋₈-alcanilos, C₂₋₈-alquenilos e C₂₋₈-alquinilos, ou C₁₋₃-alcanilos, C₂₋₃-alquenilos

20 e C₂₋₃-alquinilos, ou C₁₋₅-alcanilos, C₂₋₅-alquenilos e C₂₋₅-alquinilos. Ademais, os alquenilos apresentam pelo menos um enlace duplo C-C e os alquinilos pelo menos um enlace triplo C-C. De preferência, se junta um alquilo do grupo que compreende

metil, etil, n-propil, 2-propil, n-butil, isobutil, sec.-butil, terc.-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, n-hexil, 2-hexil, n-heptil, n-octil, 1,1,3,3-tetrametilbutil, etilenil (vinil), etinil, propenil ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), propinil, ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenil, butinil, pentenil, pentinil, hexenil, hexinil, heptenil, heptinil, octenil e octinil. Especialmente vantajosos são metil, etil, n-propil, n-butil, sec.-butil, iso-butil.

A expressão “cicloalquil” ou “C₃₋₈-cicloalquil” significa, para os efeitos da presente invenção, hidrocarburos cíclicos com 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, podendo os hidrocarburos ser saturados ou não saturados (mas não aromáticos), não substituídos ou substituídos uma vez ou varias vezes. Respeito ao cicloalquil, o conceito também inclui cicloalquilos saturados ou não saturados (mas não aromáticos) nos quais um dos átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo S, N u O. Algumas vezes, os anéis cicloalquil que possuem um heteroátomo, são referidos na literatura como “anéis heterociclíl”. De conformidade com a presente invenção, estes “anéis heterociclíl” são expressamente compreendidos dentro do conceito C₃₋₈-cicloalquil. “Pelo tanto, o conceito “C₃₋₈-cicloalquil” representa na descrição e nas reivindicações ou bem ““C₃₋₈-cicloalquil (sem um heteroátomo no anel)” e ao mesmo tempo também “um anel heterociclíl de 3 a 8 membros”. Assim mesmo, o anel cicloalquil pode condensar se com outro anel que pode ser saturado, não saturado (também aromático). Resulta vantajoso C₃₋₈-cicloalquil do grupo que contém ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil e ciclooctenil, mas também tetraidropiranil, dioxanil, dioxolanil, tetraidroquinolinil, tetraidroisoquinolinil, isoindolinil, tiazolidinil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, pirazolinonil e pirrolidinil. Especialmente vantajoso é ciclopropil, ciclopentil,

ciclohexil, pirrolidinil, tetrahydroquinolinil, piperidil, tetrahydroisoquinolinil, isoindolinil, piperazinil, morfolinil e tiazolinil.

Para efeitos da presente invenção, a expressão "aril" significa hidrocarburos aromáticos, entre outros, feníles e naftíles. Os anéis aril também podem condensar se com outros sistemas de anéis saturados, (parcialmente) não saturados ou aromáticos. Todo resíduo aril pode existir não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes, podem do os substituintes de aril ser iguais ou diferentes, e estar em toda e qualquer posição passivo do aril. Idealmente, se escolhe um aril de grupo que contém fenil, 1-naftil, 2-naftil que em cada caso podem ser não substituídos ou substituídos uma vez ou varias vezes. Especialmente vantajoso é o resíduo fenil.

A expressão "heteroaril" representa um resíduo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 membros que pelo menos contém 1 ou, dado o caso, também 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, onde os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e o heterociclo pode ser não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes. Em caso de substituição no heterociclo, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e encontrar se em toda e qualquer posição passivo do heteroaril. Assim mesmo, o heterociclo pode ser parte de um sistema bi cíclico ou policíclico. Os heteroátomos preferidos são nitrogênio, oxigeno e enxofre. É preferível que o resíduo heteroaril seja unido ao grupo que contém pirrolil, indolil, furil (furanil), benzofuranil, tienil (tiofenil), benzotienil, benzotiadiazolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzodioxolanil, benzodioxanil, benzimidazolil, ftalazinil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, isoxazoil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, piranil, indazolil, purinil, indolizinil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, carbazolil, fenazinil, fenotiazinil u oxadiazolil, podem do formar se o enlace nos compostos da estrutura geral I a través de todo e qualquer membro passivo do ano do resíduo heteroaril.

Especialmente vantajosos são piridil, imidazolil, tienil, benzimidazolil, pirrolil, triazolil, pirazolil e tetrazolil.

Para os efeitos da presente invenção, a expressão "aril ou heteroaril úmido com C₁₋₃-alquil" significa que C₁₋₃-alquil e aril ou heteroaril tem os significados antes mencionados e que o resíduo aril ou heteroaril está úmido com o composto da estrutura general I a través de um grupo C₁₋₃ alquil. Especialmente vantajosos para os fins da presente invenção são benzil, metilpiridil e fenetil.

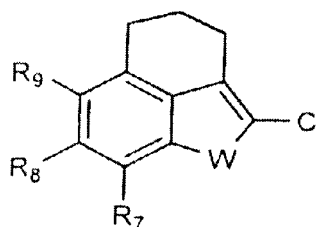
Respeito ao "alquil" ou "cicloalquil", se entende pelo conceito "substituído" para os fins da presente invenção a substituição de um resíduo de hidrogeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquil, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquil)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquil, OC (=O)C₁₋₆-alquil, S-benzil, OCF₃, O-C₁₋₆-alquil, OH, O-C₁₋₆-alquil-OH, =O, C₁₋₆-alquil, benzil, O-benzil, O-fenil, C(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂H, NHC (=O)C₁₋₆-alquil, CO₂-C₁₋₆-alquil, onde por resíduos substituídos varias vezes deve entender se os resíduos que sejam substituídos em átomos diferentes ou iguais varias vezes, aliás, duas ou três vezes, por exemplo, três vezes no mesmo átomo C, como no caso de CF₃ ou-CH₂CF₃ ou em diferentes lugares, como no caso de -CH (OH)-CH=CH-CHCl₂. A substituição múltiple pode realizar se com substituintes iguais ou diferentes. Especialmente vantajoso para os fins da presente invenção significa "substituído uma vez ou varias vezes" em reação com o alquil F, Cl, NH₂, SH, S-C₁₋₆-alquil, OC (=O)C₁₋₆-alquil, OC₁₋₆-alquil, OH, =O, C(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂H, NHC (=O)C₁₋₆-alquil e CO₂C₁₋₆-alquil.

No sentido da presente invenção, com respeito à "aril" e "heteroaril" se entende por "substituído uma vez ou varias vezes" a substituição única ou múltiple, por exemplo, duplo, triplo ou quádruplo de um ou vários átomos de hidrogeno do sistema do anel por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquil, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquil)₂, N(C₁₋₆-

alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquil, OH, O-C₁₋₆-alquil, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquil, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alquil; em um átomo ou, dado o caso, em diferentes átomos (podem do um substituinte, dado o caso, ser substituído a sua vez). Ademais, a substituição múltipla se realiza com substituintes iguais ou
 5 diferentes. No caso de "aril" e "heteroaril", são substituintes preferidos F, Cl, CN, NH₂, NO₂, SH, OH, O-C₁₋₆-alquil, C(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquil, CF₃, OCF₃ e C₁₋₆-alquil. Especialmente preferidos são -F e -Cl.

Os compostos conforme a invenção nos que R¹⁰ junto com B representam -CH₂CH₂CH₂- e de esta maneira R¹⁰ e B formam um anel de seis membros, tem a
 10 seguinte

Fórmula:



Onde os demais resíduos tem o significado antes mencionado.

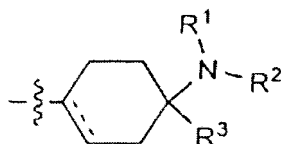
Para os efeitos da presente invenção, pelo conceito de sal formado com ácidos
 15 fisiologicamente compatíveis se entende sais do respectivo componente ativo com ácidos inorgânicos ou orgânicos que são fisiologicamente compatíveis sobre todo para uso em seres humanos e/ou mamíferos. Prefere-se ou cloridrato, ou citrato, ou hemicitrato e o metansulfonato. Especialmente se prefere o metansulfonato. São exemplo de ácidos fisiologicamente compatíveis: ácido clorídrico, ácido bromídrico,
 20 ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido amigdalico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido glutamínico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1□⁶-

benzo [d] isotiazol-3-on (ácido sacarínico), ácido sebácico monometil, 5-oxo-prolin, hexan-1-ácido sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico e/o ácido aspártico. Preferem o ácido cítrico, o ácido metanosulfônico e o ácido clorídrico. Especialmente se prefere o ácido metanosulfônico.

Por o conceito $(CH_2)_{3-6}$ ou $(CH_2)_{4-5}$ deve entender se $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ e $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ e $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

Prefere-se que R^1 e R^2 não signifique H ao mesmo tempo.

10 Preferem os compostos onde C representa



E B representa H; C_{1-8} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificada, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído, COR^{12} ; SO_2R^{12} , aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído, aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído.

Ademais, se preferem os compostos donde representa um enlace simples.

Para uma materialização física ideal dos compostos conforme a invenção se aplica que:

Os antes mencionados C_{1-8} -alquilos, C_{1-5} -alquilos, C_{1-3} -alquilos ou C_{1-3} -alquilenos ou resíduos de C_{3-8} -cicloalquilos, em cada caso possam ser substituídos uma vez ou

varias vezes por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquil, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquil)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquil, S-benzil, OCF₃, O-C₁₋₆-alquil, OH, O-C₁₋₆-alquil-OH, =O, C₁₋₆-alquil, benzil, O-benzil, O-fenil, C(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂H, NHC(=O)C₁₋₆-alquil, OC(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂-C₁₋₆-alquil;

5 Que os antes mencionados resíduos de aril ou heteroaril, em cada caso possam ser substituídos uma vez ou varias vezes por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquil, NH-C₁₋₆-alquil-OH, N(C₁₋₆-alquil)₂, N(C₁₋₆-alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquil, OH, O-C₁₋₆-alquil, O-C₁₋₆-alquil-OH, C(=O)C₁₋₆-alquil, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquil, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alquil ou fenoxi;

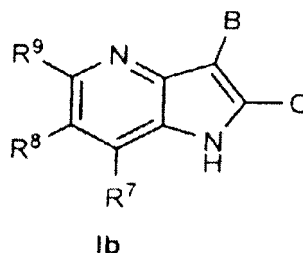
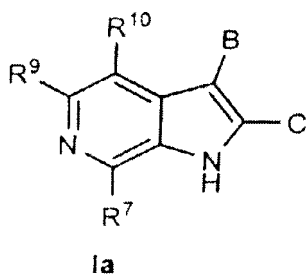
10 Em forma de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, mescla de enantiómeros ou diastereómeros ou de um só enantiómeros ou diastereómeros; de bases e/ou sais e ácidos fisiologicamente compatíveis.

Nos compostos conforme a invenção, os resíduos e grupos ou substituintes que se descrevem como preferíveis a continuação podem ser combinados com o significado

15 mais amplo dos demais resíduos, mas também com os significados preferentes de outros resíduos e grupos ou substituintes.

Preferem-se os derivados de heteroaril substituídos, onde W representa NR⁴.

Assim mesmo, se preferem os derivados de heteroaril onde A representa CR⁷⁻¹⁰ ou a fórmula geral assume os significados das fórmulas gerais Ia e Ib:



Assim mesmo, se preferem os derivados de heteroaril substituídos, onde.

R^1 e R^2 representam independentemente um do outro H; C_{1-5} -alquil, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído.

Ou os resíduos R^1 e R^2 juntos formam um anel e significam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 5 $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$.

Preferem-se especialmente os derivados de heteroaril substituídos onde R^1 e R^2 representam independentemente um do outro CH_3 ou H, onde R^1 e R^2 não significam H ao mesmo tempo, ou R^1 e R^2 formam um anel $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ ou $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$.

10 Em primeiro lugar, se preferem os derivados de heteroaril substituídos onde R^1 e R^2 representam CH_3 ou H, onde R^1 e R^2 não significam H ao mesmo tempo.

Ademais, se preferem os derivados de heteroaril substituídos, onde R^3 representa C_{1-6} -alquil, ciclopentil, ciclohexil, fenil, benzil, naftil, tiazolil, tiofenil, triazolil, benzimidazolil, benzotiofenil, furil, benzofuranil, benzodioxolanil, indolil, indanil,
 15 benzodioxanil, pirrolil, piridil, pirimidil ou pirazinil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ciclopentil, ciclohexil, fenil, naftil, tiofenil, benzotiofenil, piridil, furil, benzofuranil, benzodioxolanil, indolil, indanil, benzodioxanil, pirrolil, pirimidil ou pirazinil úmido com um grupo C_{1-3} -alquil saturado, não ramificado, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

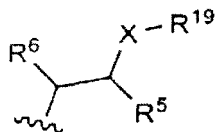
20 Sobre todo

R^3 significa butil, fenil, tiofenil, tiazolil, ciclopentil, ciclohexil, naftil, benzil, benzofuranil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil, benzodioxanil, benzodioxolanil, piridil ou benzotiofenil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;
 25 fenil, furil ou tiofenil úmido com um grupo C_{1-3} -alquil saturado, não ramificado, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes.

Resultam especialmente preferidos os derivados de heteroaril substituídos, onde R^3 significa fenil, 4-fluorofenil, benzil, butil ou benzotiofenil.

Assim mesmo, se preferem os derivados de heteroaril substituídos, donde B ou C representam C_{1-8} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; de preferência significa C_{1-4} -alquil, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído.

Assim mesmo preferem os derivados de heteroaril substituídos onde B ou C representam



10 Onde

X representa O, NR^{20} , S ou CH_2 ;

R^5 representa $=O$; H; $COOR^{13}$, $COMR^{13}$, OR^{13} ; C_{1-5} -alquil, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

R^6 representa H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SO_2R^{13} , SO_2OR^{13} , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; C_{1-5} -alquil, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes;

O R^5 e R^6 juntos significam $(CH_2)_n$ com $n = 2, 3, 4, 5$ ó 6 , onde um átomo de hidrogeno também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN ou C_{1-5} -alquil;

- 5 R^{19} significa H; aril; benzil, $C(=O)C_{1-5}$ -alquil, C_{1-5} -alquil; e R^{20} significa H ou C_{1-5} -alquil.

Prefere-se que R^5 represente H, CH_3 , CH_2OH , $COOH$ ou $COOCH_3$, de preferência H. Assim mesmo, se preferem derivados de heteroaril substituídos, onde R^6 representa H, C_{1-5} -alquil, aril ou um aril úmido com um grupo C_{1-3} -alquil, de preferência H.

- 10 Assim mesmo, se preferem os derivados de heteroaril substituídos onde B e C representa $(CH_2)_{1-4}-R^{21}$, onde R^{21} representa H, OH, SH, $COOC_{1-6}$ -alquil, $COOH$, $OC(=O)C_{1-6}$ -alquil, NH_2 , $NHC(=O)C_{1-6}$ -alquil; ou C_{3-8} -cicloalquil, aril ou heteroaril, em cada não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes, de preferência fenil, benzimidazol, piridil, triazolil, fenil, pirazolil, tetrazolil ou imidazolil, pirrolidinil, 15 tetrahydroquinolinil, tetrahydroisoquinolinil, tiazolidinil, isoindolinil, piperazinil, morfolinil, ciclohexil, piperidil, pirrolidinil ou ciclopropil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes.

- 20 Preferem-se especialmente os derivados de heteroaril substituídos, donde R^{21} representa OH, SH, $COOCH_3$, $COOH$, $OC(=O)CH_3$, NH_2 , $NHC(=O)CH_3$, $NHC(=O)CH_2C(CH_3)_3$; ou fenil, benzimidazol, piridil, triazolil, fenil, pirazolil, tetrazolil ou imidazolil, em cada caso não substituído ou substituído com $COOCH_3$, CH_3 ; ou ciclopropil, ciclohexil, pirrolidinil, tetrahydroquinolinil, pirrolidinil, piperidil, tetrahydroisoquinolinil, isoindolinil, piperazinil, morfolinil ou tiazolinil, em cada não substituído ou substituído com $O=$ ou CH_3 .

Ademais, se preferem os derivados de heteroaril substituídos, onde B significa C₃₋₈-cicloalquil, sobre todo ciclopropil.

Antes que nada, se preferem os derivados de heteroaril substituídos onde R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ reapresentam independentemente uns de outros H; metil; etil; propil; butil; piridil; o-benzil, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂.

Preferem-se especialmente os derivados de heteroaril substituídos, donde R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ reapresentam independentemente uns de outros H, F, Cl, NO₂, CN, CF₃, OCH₃, oOH.

10 Prefere-se especialmente os derivados de heteroaril substituídos donde R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ significam H.

Assim mesmo, se preferem os derivados de heteroaril substituídos donde R⁴ significa H; C₁₋₃-alquil-C₃₋₈-cicloalquil, C₁₋₆-alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou SO₂-fenil ou CO-fenil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes, especialmente R⁴ metiloxiran, CH₂CH(OH)CH₂N(CH₃)₂, SO₂-fenil, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂NHCH₃ ou CH₃.

Ademais, se preferem os derivados heteroaril substituídos onde R⁴ representa H.

Geralmente, se preferem os derivados de heteroaril substituídos do grupo

(1) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etanol, citrato

20 (3) (±) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il) etil acetato cloridrato

(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, citrato

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

25 citrato

- (8) (±) 2-(2-(4-morfolino-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-flúor-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
- (13) (±) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-nitro-1H-indol-3-il) etanol, citrato
- 10 (14) (±) 2-(2-(4-(benzo [b] tiofeno-2-il)-4-(dimetilamino) ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il) etanol, citrato
- (15) (±) 2-(2-(4-(benzo [b] tiofen-2-il)-4-(dimetilamino) ciclohex-1-enil)-5-flúor-1H-indol-3-il) etanol, citrato
- (16) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 15 (17) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (18) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (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
- 20 (21) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etil) acetamida, Citrato
- (22) (±)-2-(4-benzil-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-triflúorometil-1H-indol

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

(26) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato

(27) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato

5 (28) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato

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

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

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

10 (32) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-pirrolo [2,3-b] piridina, citrato

(33) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol clorhidrato

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

(35) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol

(36) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol

15 (37) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol clorhidrato

(38) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol

(39) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol

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

20 (41) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol clorhidrato (42)

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-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-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol
- (46) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol (47)
- 5 (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol
- (48) (±)-3-(2-(4-benzil-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
- 10 (51) (±) 2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il) etil) isoindolin-1,3-diona
- (52) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- (53) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- 15 (54) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- (55) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- 20 (56) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- (57) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol

- (58) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il) etil)-1H-indol, citrato
- (59) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- 5 (60) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- (61) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol
- (62) N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il) etil)-3,3-dimetilbutanamida, citrato
- 10 (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-dimetilbutanamida
- (65) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-flúor-6-metoxi-1H-indol-3-il) etanol, citrato
- 15 (66) (±)-2-(2-(4-benzil-4-(4-metilpiperazin-1-il) ciclohex-1-enil)-5-flúor-1H-indol-3-il) etanol
- (67) (±)-2-(5-flúor-2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il) ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il) etanol
- (68) 2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 20 (69) 2-(4-benzil-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
- (72) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- (73) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(triflúorometil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 25

- (74) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (75) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 5 (76) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-fenilciclohexanamina, citrato
- (77) 1-benzil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N- dimetilciclohexanamina, citrato
- (78) 1-benzil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N- dimetilciclohexanamina, citrato
- (79) 1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N- dimetilciclohexanamina clorhidrato
- (80) 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (81)
- 10 4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (82) 4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N dimetilciclohexanamina, citrato
- (83) 4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 15 (84) 4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-5-fluor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (85) 1-benzil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (86) 1-benzil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 20 (87) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (88) 1-butil-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato

	(89)	4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
	(90)	4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
5	(91)	1-benzil-4-(5-flúor-3-2(piperidin-1-il))	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
	(92)	1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
	(93)	1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:3)
10	(94)	1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
	(95)	4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
15	(96)	4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)	etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
	(97)	4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
	(98)	4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
20	(99)	4-(3-(2-(1H-Pirazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
	(100)	4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato

	(101)	4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
	(102)	4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
5	(103)	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
	(104)	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
	(105)	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-
10		dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)	
	(106)	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
	(107)	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
15	(108)	4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:3)
	(109)	4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:3)
	(110)	4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-
20		dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)	
	(111)	4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
	(112)	4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)	etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:1)

- (113) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (114) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 5 (115) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (116) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol-fenilciclohexanamina, citrato
- (117) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 10 (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-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (121) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 15 (122) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (123) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 20 (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-dimetilciclohexanamina, citrato
- (126) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (127) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (128) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (4:3)
- (129) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (130) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 5 (131) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (132) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (133) 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (134) 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, Citrato
- (135) 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N, N-dimetilciclohexanamina cloridrato
- 10 (136) 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (137) Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) acetato, citrato
- (138) Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) acetato, citrato
- (139) 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (140) 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 15 (141) 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (142) 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (143) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (144) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina cloridrato
- 20 (145) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (146) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (147) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (148) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (149) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 25 (150) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

(151) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina

(152) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina

(153) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) ácido propanoico clorhidrato

5 (156) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(157) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina clorhidrato

(158) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(159) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(160) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

10 (161) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(162) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(163) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(164) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(165) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato (1:4)

20 (166) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato

(167) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo [d] imidazol-2-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato

(168) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo [d] imidazol-2-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato

25

- (169) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (170) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato (2:3)
- 5 (171) 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il) ácido butanóico clorhidrato
- (172) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) ácido butanóico clorhidrato
- (173) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) butan-1-ol clorhidrato
- 10 (174) 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- (175) 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- (176) 4-(2-(4-butel-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- (177) 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- (178) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- 15 (179) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- (180) 3-(2-(4-benzil-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
- 20 (184) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) propan-1-ol clorhidrato
- (185) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) propil acetato clorhidrato
- (186) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) propil acetato clorhidrato
- (187) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etil) pirrolidina-2,5-diona
- (188) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etil) pirrolidina-2,5-
- 25 diona

- (189) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanamina, citrato (4:3)
- (190) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (191) Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etil)-1H-1,2,3-
triazol-4-carboxilato, citrato
- (192) Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etil)-1H-1,2,3-
triazol-4-carboxilato, citrato
- (193) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina,
10 citrato
- (194) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina,
citrato
- (195) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanamina, citrato
- 15 (196) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
fenilciclohexanamina, citrato (2:3)
- (197) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina,
citrato
- (198) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina,
20 citrato
- (199) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piperidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina,
citrato
- (200) N,N-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-
fenilciclohexanamina, citrato
- 25 (201) N,N-dimetil-4-(3-(2-(morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (202) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (203) 4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (204) 4-(3-(2-(1H-benzo [d] imidazol-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (205) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (206) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 10 (207) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (208) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (209) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 15 (210) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-i) etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (211) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 20 (212) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (213) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (214) 4-(3-(2-(1H-Pirazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 25

- (215) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (216) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il) N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (217) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (218) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (219) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etanol
- 10 (220) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) etil acetato
- (221) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (222) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo [3,2,c] piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 15 (223) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo [2,3-b]-piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (224) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (225) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 20 (226) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (227) 4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (228) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridina
- (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
- 25 (231) (±)-4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato

- (232) ($\pm$)-4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohex-3-enamina
- (233) ($\pm$)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil) benzo [b] tiofeno-2-il) etanol, cloridrato
- (234) ($\pm$)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il) ciclohex-1-enil) benzo [b] tiofeno-2- il) etanol, cloridrato
- 5 (235) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (236) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (237) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo [2,3-b]-piridin-3-il) ciclohexanamina, cloridrato
- 10 (238) 1-buto-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo [3,2-b] piridin-3-il) ciclohexanamina, cloridrato
- (239) ($\pm$)-4-(benzofurano-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohex-3-enamina, cloridrato
- (240) ($\pm$)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- (241) ($\pm$)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil) benzofurano-3-il) etanoetiol, citrato
- 15 (242) ($\pm$)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo [b] tiofeno-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- (243) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo [b] tiofeno-2-il)-fenilciclohexanamina, citrato
- (244) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-il) ciclohexanamina, citrato
- (246) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il) propan-2-ol
- 20 (247) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxirano-2-ilmetil)-1H-indol-fenilciclohexanamina
- (248) 4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina
- (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) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofeno-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol
- (252) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol
- 5 (253) ($\pm$)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il) ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol
- (254) ($\pm$)-2-(4-(metilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol
- (255) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofeno-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- (256) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (257) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 10 (258) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il) ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- (259) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-fenilciclohexanamina hidrobromuro)
- (260) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (261) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- (262) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexanamina, citrato
- 15 (263) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- (264) 2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- (265) 2-(4-benzil-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-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- (269) 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- (270) 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol, clorhidrato
- (271) 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il) etil)-1H-indol, 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-(metilamino)propan-2-ol, citrato
- 5 (275) 1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)uréia, citrato
- (276) 1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)uréia, citrato
- (277) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil uréia, citrato
- 10 (278) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil uréia, citrato
- (279) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) uréia, citrato
- (280) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)uréia, citrato
- 15 (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)benzeno sulfonamida, citrato
- 20 (284) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofeno-2-sulfonamida, citrato
- (285) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofeno-2-sulfonamida, citrato
- 25 (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
- (289) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina
- (290) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (291) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (292) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, 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)ciclohexanamina
- (295) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina
- (296) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxirano-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina
- (297) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxirano-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (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 cloridrato
- (301) ($\pm$)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol) cloridrato
- (302) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina; cloridrato

(303) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il)ciclohexanamina, cloridrato

(304) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il)ciclohexanamina, cloridrato

5 (305) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina

(306) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina

(307) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol.

Em forma de razemato; dos enantiómeros, diastereómeros, mescla de enantiómeros ou diastereómeros ou de um só enantiómero ou diastereómeros; das bases e/ou
10 sais de ácidos fisiologicamente ativos.

Hidrato da invenção são os medicamentos que contém, pelo menos, um derivado de heteroaril substituído conforme a invenção, assim como dado o caso componentes aditivos e/ou adicionais adequados e/ou outros princípios ativos, dado o caso.

Os medicamentos conforme a invenção quando mínimo contém, aparte do derivado
15 de heteroaril substituído conforme a invenção, dado o caso componentes aditivos e/ou adicionais adequados, assim como materiais de base, excipientes, solventes, diluentes, corantes e/ou veículos, e podem administrar se como apresentações líquidas em forma de soluções injetáveis, gotas ou xaropes; como apresentações semi-solidas em forma de granulados, tabletes, pellets, parches, cápsulas, empastes
20 / empaste pulverizado ou aerossóis. A eleição dos componentes adicionais, etc., assim como as quantidades a utilizar se mesma defendem de si o medicamento deve ser aplicado por via oral, Peri oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscular, intranasal, bucal, retal o tópica, por exemplo, sobre a pele as mucosas ou nos olhos. No caso da aplicação oral, resultam adequadas
25 preparações em forma de tabletes, comprimidos, cápsulas, granulados, gotas,

sumos e xaropes; no caso de aplicação parenteral, tópica ou inalatória, resultam adequadas soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis, assim como os aerossóis. Os derivados de heteroaril substituídos conforme a invenção em forma de depot, diluição ou empaste, dado o caso com a adição de agentes que facilitam a absorção dérmica, são preparações de aplicação percutânea adequadas. As apresentações orais ou percutâneas possam liberar em forma retardada os derivados de heteroaril substituídos conforme a invenção. Os derivados de heteroaril substituídos conforme a invenção também pode utilizar-se em formas depot prolongadas parenterais, como por exemplo, implantes ou bombas implantadas. Em princípio, aos medicamentos conforme a invenção pode adicionar-se outros princípios ativos conhecidos no campo da farmacologia.

A quantidade de princípio ativo a aplicar-se aos pacientes varia dependendo do peso do paciente, do tipo de aplicação, da indicação e do grau de seriedade da enfermidade. Usualmente, se aplica quando mínimo 0,00005 a 50 mg/kg, de preferência 0.01 a 5 mg/kg de um derivado de heteroaril substituído conforme a invenção.

O receptor ORL-1 e o receptor μ -opioide foram especialmente identificados nos estados dolorosos. A propósito, os derivados de heteroaril substituídos conforme a invenção pode utilizar-se para a preparação de medicamentos para o tratamento da dor, sobre todo da dor aguda, neuropático, crônico ou da dor por inflamação.

Pelo tanto, outro objeto da invenção é a utilização de um derivado de heteroaril substituído conforme a invenção para preparar um medicamento para o tratamento da dor, sobre todo da dor aguda, visceral, neuropático, crônico ou da dor por inflamação.

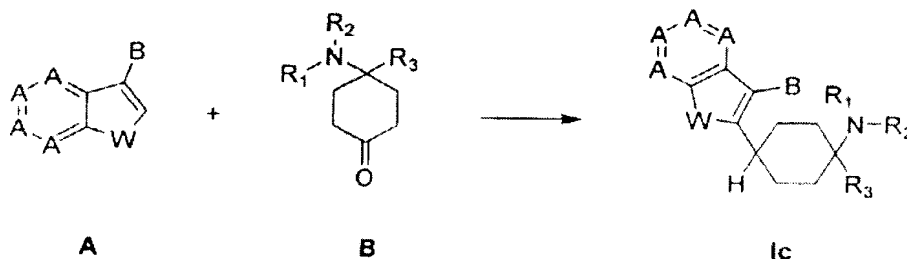
Outro objeto da invenção é a utilização de um derivado de heteroaril substituído conforme a invenção para elaborar um medicamento para o tratamento de estados de ansiedade, estresse e síndromes vinculados ao estresse, depressões, epilepsia, enfermidade de Alzheimer, demência senil, catalepsia, disfunções cognitivas gerais, transtornos da aprendizagem e da memória (como nootrópicos), fenômenos de supressão, abuso e/ou dependência de álcool e/ou drogas e/ou medicamentos, disfunções sexuais, enfermidades cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, acúfenos, prurito, cefaléia, surdez, mala motilidade intestinal, transtorno da ingestão de alimentos, anorexia, obesidade, transtornos locomotores, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou como relaxante muscular, anti convulsivo ou anestésico, ou para administração concomitante no tratamento com analgésicos opiláceos ou com anestésicos, para diurese ou antinatriuresis, ansiólisis, para modulação da atividade motriz, para modulação da distribuição de neurotransmissores e tratamento de enfermidades neurodegenerativas associadas, para tratamento de fenômenos de supressão e/ou redução de potencial de toxicomania de opioides.

Ademais, uma das aplicações antes mencionadas pode ser ideal si se emprega um derivado de heteroaril substituído como diastereómero e/ou enantiómero puro, como razemato ou como mescla não equimolar ou equimolar do diastereómero e/ou enantiómero.

Outro objeto da invenção é um método para tratamento, sobre todo em uma das referidas indicações, de um mamífero no humano ou do homem que necessita uma terapia analgésica, sobre todo para dores crônicas, mediante aplicação de uma dose terapeuticamente eficaz de um derivado de heteroaril substituído conforme a invenção, ou de um medicamento conforme a invenção.

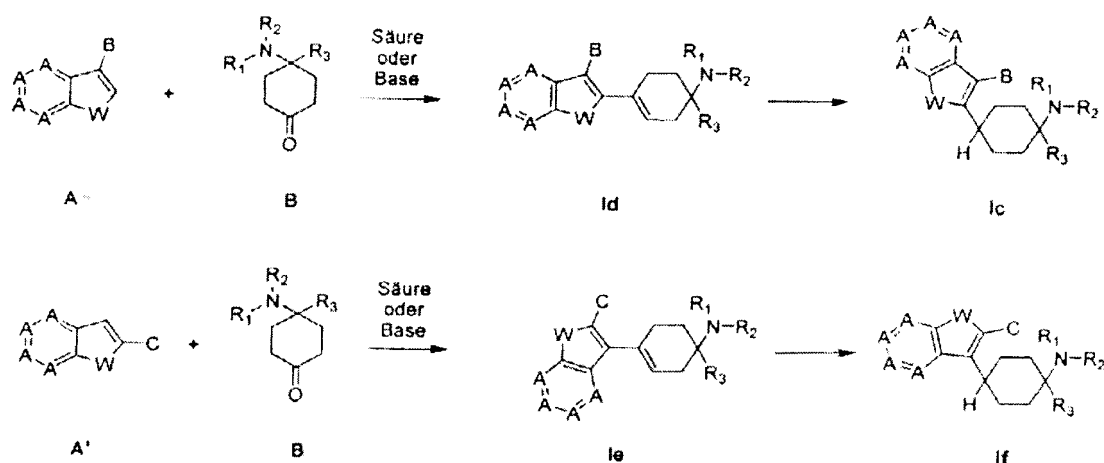
Outro objeto da invenção são os métodos para elaboração de derivados de heteroaril substituídos conforme a invenção, como em indica na seguinte descrição e exemplos.

Método 1



Para elaborar as aminas da fórmula geral **Ic**, as ketonas **B** e os heteroaromatos **A** são transformados em solventes orgânicos ou mesclas de solventes orgânicos, por exemplo, etilacetato, cloroformo, diclorometano (DCM), dicloreto (DCE), dietiléter (Et₂O), acetonitril (MeCN) ou nitrometano mediante a adição de um ácido orgânico ou inorgânico, por exemplo, HCl, HBr, ácido trifluormetanosulfônico, ácido metanosulfônico, ácido acético, ácido trifluoracético ou sem dissolvente em um ácido orgânico ou inorgânico ou um composto de ácidos orgânicos ou inorgânicos a temperaturas entre 0°C e 150°C, dado o caso, empregando radiação de microondas. Logo, se adiciona um redutor orgânico ou inorgânico, por exemplo, trietilsilano ou pó de estanho e se faz reagir a temperaturas entre 0°C e 150°C, dado o caso usando radiação de microondas.

Método 2



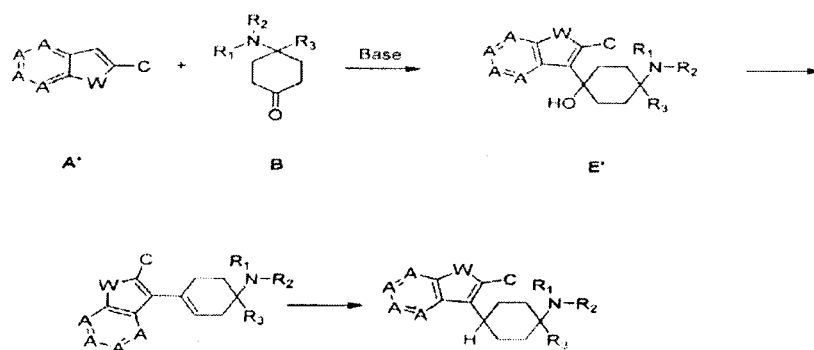
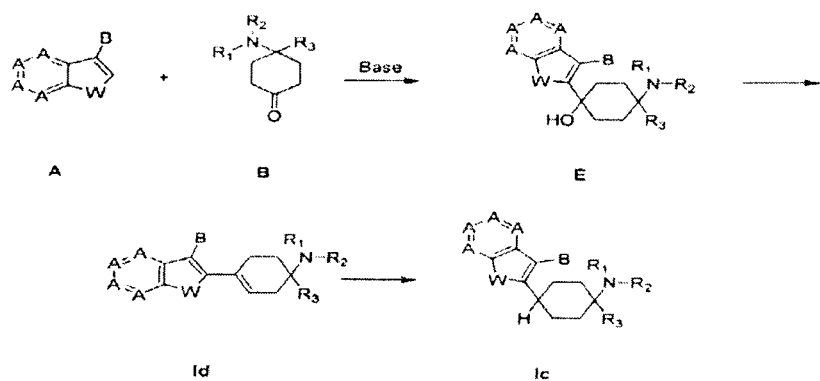
A transformação de heteroaromatos da fórmula general **A** ou **A'** com as ciclohexanonas da fórmula general **B** a heteroaromatos substituídos com ciclohexano da fórmula general **Id** ou **Ie** pode levar se a cabo com solventes orgânicos ou mesclas de solventes orgânicos, como por exemplo, cloroformo, diclorometano (DCM), dicloreto (DCE), dietiléter (Et₂O), acetonitril (MeCN) ou nitrometano, adicionando um ácido orgânico ou inorgânico, como por exemplo, HCl, HBr, ácido trifluormetanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoracético a temperaturas entre 0°C e 150°C, dado o caso com radiação microondas. Assim mesmo, a conversão pode realizar se, por exemplo, com a adição de ácido trifluormetanosulfónico trimetilsililester. De preferência, a transformação se realiza com a adição de ácido de Bronsted.

Como alternativa os compostos das fórmulas gerais **Id** e **Ie** também podem obter se sob condições básicas. Para isso, se dissolve uma base, como por exemplo, KOH ou NaOH, em um solvente orgânico, por exemplo, metanol. Em este médio, se transforma ou heteroaromatos da fórmula general **A/A'** e a ketona da fórmula general **B** a temperaturas entre 20 e 100°C. Dado o caso, o produto se depura mediante cromatografia e coluna.

O enlace duplo pode reduzir se mediante hidrogeno em forma de HBr / ácido acético glacial //Sn ou HCl/Sn (hidrogeno nascente) ou H_2 em presenca de um catalisador metálico como, por exemplo, paládio ao carbono, platino ao carbono, óxido platínico, níquel Raney, ródio ou complexo de rutênio em um solvente ou mescla de solventes adequado, como por exemplo, metanol (MeOH), etanol (EtOH), acetona, éteretil de ácido acético (AcOEt), HBr o ácido acético (AcOH) a temperaturas entre 0°C e 150°C.

De esta forma, se geram os compostos das fórmulas gerais **Ic** e **If**. Assim mesmo, o hidrogeno pode gerar se in situ a partir de transformadores de hidrogeno, como por exemplo, ol ciclohexano.

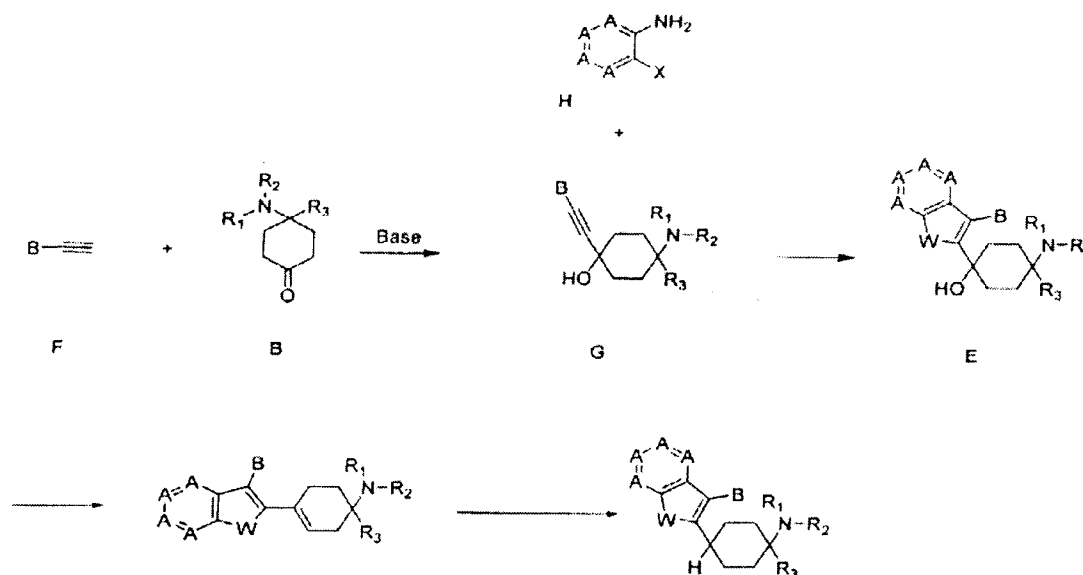
Método 3



A transformação de **A/A'** + **B** depois de **E/E'** pode realizar se utilizando reativos básicos adequados, por exemplo, composto de lítio orgânico, dado o caso, com adição de amina secundária ou hexaalquidisilazanos, em solventes apróticos, por exemplo, butil lítio em hexanos/THF, LDA em hexano/THF ou heptano/THF/etil benzol ou LiHMDS em hexanos/THF a temperatura de -100°C a 50°C, de preferência a -78°C a 0°C. No caso de índoles, primeiro se dota ao indol nitrogênio com um grupo protetor adequado conhecido no meio, por exemplo, ou grupo benzol sulfonil, grupos benzil substituídos ou não substituídos ou grupos alkoxi metil substituídos ou não substituídos ou grupos oxicarbonil substituídos.

- 10 A transformação de **E** segundo **Id** ou **le** pode realizar se sob condições de desacidificação ou desidratação ou mediante transporte do grupo hidroxil num grupo de desfeito. Para isso, podem utilizar se, por exemplo, ácidos minerais, como por exemplo, HCl ou H₂SO₄ ou P₄O₁₀ que extra-i água, ou se transformam in situ em cloruro os grupos hidroxil por meio de SOCl₂ / piridina. Dado o caso, o enlace duplo pode reduzir se sob as condições antes descritas.

Síntese mediante reação Arock:



A transformação de F + B segundo G pode realizar se com reativos básicos adequados, por exemplo, composto de lítio orgânico, dado o caso, com a adição de aminas secundária ou hexaalquildisilazanos, em solventes apróticos, por exemplo, butil lítio em hexanos/THF, LDA em hexano/THF ou heptano/THF/etil benzol ou

5 LiHMDS em hexanos/THF a temperaturas de -100°C a 50°C, de preferência de a -78°C a 0°C. Outras condições adequadas são, por exemplo, reativos de Grignard em solventes apróticos, por exemplos, bromuro de etil magnésio em THF ou hidróxido alcalino finamente pulverizado, de preferência KOH, em éter seco, com congelamento ou sem congelamento; alcoolato de álcalis, como por exemplo,

10 MeOK, EtOK em THF a 0°C, KOtBu em THF a -10°C.

No Passo 1, os compostos da fórmula geral H antes indicada, onde X representa um resíduo de alógeno ou um éster de ácido sulfônico, sobre todo de preferência iodo, bromo ou trifluoro metilsulfonato, no sentido de uma síntese de indol segundo Larock com alquinos de a fórmula general G em um meio reativo, de preferência

15 escolhido do grupo conformado por metanol, etilacetato, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, dimetil sulfóxido, toluol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietiléter, água e as mesclas respectivas, de preferência especialmente escolhido do grupo conformado por dimetilformamida, etilacetato, tetrahidrofurano, água e as mesclas respectivas, de

20 preferência com a adição de quando mínimo um catalisador de paládio, de preferencia escolhido do grupo conformado por (II)-dicloruro de paládio [PdCl₂], (II)-acetato de bis(trifenilfosfina)-paládio [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂], (II)-cloruro de bis(trifenilfosfina)-paládio [PdCl₂(PPh₃)₂], (II)-acetato de paládio [Pd(OAc)₂; Ac = acetato], (II)-cloruro de bis(acetonitril)-paládio [(CH₃CN)₂PdCl₂], (II)-cloruro de

25 bis(benzonitril)-paladio [(PNC)₂PdCl₂] e paladio tetrakis(trifenilfosfina) [(PPh₃)₄Pd], de

preferencia especialmente escolhido do grupo conformado por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$, $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, dado o caso em presença de quando mínimo uma fosfina, de preferencia uma fosfina escolhida do grupo conformado por trifenilfosfina, tri-(tert-butil)-fosfina, trifenilarsina e tri-(orto.toluil)-fosfina, especialmente preferido em presença de trifenilfosfina e, dado o caso, com a adição de pelo menos uma sal inorgânica, de preferencia com a adição de cloruro de lítio ou cloruro de tetrabutílamônio, dado o caso com a adição de quando mínimo uma base inorgânica, de preferencia escolhida do grupo conformado por carbonato de potássio, carbonato de sódio, acetato de potássio, bicarbonato de sódio e carbonato de cézio, e/ou adição de quando mínimo uma base inorgânica escolhida do grupo conformado por trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina e [1-4]-díazabíciclo-[2.2.2]octano a temperaturas preferentemente de -70°C a 300°C , sobre todo preferentemente de -70°C a 150°C , são transformados a compostos da fórmula general **E**/ou seus regioisômeros.

Os compostos da fórmula geral **H** podem adquirir se comercialmente ou são conhecidos na literatura. De modo de exemplo se descrevem as sínteses para obter os compostos de a fórmula general **A** na Secção Exemplos.

No Passo 2, para o caso de que o resíduo **B** no composto **G** corresponda a um grupo protetor silil, os compostos da fórmula geral **E** são transformados a compostos da fórmula geral **E** com **B** = **H** em um meio reativo de preferencia escolhido do grupo conformado por metanol, etilacetato, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, dimetilsulfóxido, toluol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietiléter, água e as mesclas respectivas, de preferência especialmente escolhido do grupo conformado por acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, etilacetato, piridina, água e as mesclas

respectivas, em presença de fluoruro, escolhido do grupo conformato por fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido fluorídrico (HF, Piridina), fluoruro de potássio e/ou fluoruro de sódio, fluoruro de cézio ou em presença de um ácido orgânico ou inorgânico, de preferencia HCl, ácido acético, ácido trifluoracético, trifloruro de boro, a temperaturas preferentemente de -70°C a 300°C, de preferencia especialmente de -70°C a 150°C.

A transformação de **E** segundo **Id** ou **Ic** pode realizar se sob as condições antes indicadas.

As sínteses dos derivados de ciclohexanona com a fórmula general **B** se conhecem na literatura (WO04043967, WO0290317, US 4065573, Lednicer e outros, J.Med.Chem., 23, 1980, 424-430). Os derivados das fórmulas gerais **A** e **A'** podem adquirir se comercialmente ou se descrevem na literatura.

Exemplos

Os exemplos que se apresenta a continuação servem para explicar de melhor maneira a invenção, mas não se limitam ao conceito geral da invenção.

Os rendimentos dos compostos preparados não estão otimizados.

Nos casos em que se incluem isômeros, se designa ao isômero como "isômero apolar" que em comparação com o "isômero polar" se seguem diluindo sobre as pacas de capa delgada de gel de sílice (fase normal). Como eluente se utiliza, por exemplo, DCM / metanol 9:1, dado o caso com a adição de trietilamina aos 5%.

Todas as temperaturas estão sem corrigir.

Abreviaturas

d dias

DCM diclorometano

DMF N,N-dimetilformamida

Éter	dietiléter
EtOAc	Etilester de ácido acético
H ₂ O	água
MeOH	metanol
5 Net ₃	trietilamina
RT	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina

10 Elemento ketona

Fases previas

8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

Adicionou-se a uma mescla de 4 N de ácido acético (50 ml) e metanol (30 ml) se adicionou sob esfriamento uma solução líquida de dimetilamino ao 40% (116 ml, 15 0.92 mol), ciclohexano-1,4-dion-monoetilenoketal (30,0 g, 0.192 mol) e cianuro de potássio (30.0 g, 0.46 mol). A mescla se agitou durante 72 horas a temperatura ambiente e logo se extraiu com éter (4 x 100 ml) depois da adição de água (80 ml). Depois de concentrar a solução, se absorveu o resíduo em diclorometano (200 ml) e se dessecou com sulfato de magnésio durante a noite. A fase orgânica foi 20 concentrada e se obteve ketal em forma de sustância sólida branca.

Rendimento: 38.9 g (96%); *Ponto de fusão:* 86 – 88 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.57 (2 H, m); 1.72 (2 H, m); 1.85 (2 H, m); 1.99 (2 H, m); 2.25 (6 H, s); 3.87 (4 H, m)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 30.02; 31.32; 60.66; 63.77; 106.31; 118.40.

25 8-metilamino-1,4-dioxa-espiro [4.5] decan-8-carbonitrilo

Adicionou-se sob refrigeração a uma mescla de 4N de ácido clorídrico (12.5 ml) e metanol (7.5 ml) uma solução líquida de metilamino ao 40% (29.0 ml, 0.23 mol), ciclohexano-1,4-dion-monoetilenoketal (7.50 g, 0.048 mol) e cianuro de potássio (7.50 g). A mescla foi agitada a temperatura ambiente durante 7 dias. Depois de
 5 adicionar água (20 ml) se extraiu com éter (4 x 25 ml). Depois de concentrar a solução, se absorveu o resíduo em diclorometano (50 ml) e se dessecou com MgSO₄ durante toda a noite. A fase orgânica foi concentrada e se obteve ketal em forma de óleo que se cristalizou completamente.

Rendimento: 7.05 g (80%)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.54 (2 H, m); 1.71 (4 H, m); 1.95 (2 H, m); 2.30 (3 H, d); 2.72 (1 H, q); 3.86 (4 H, s)

Elemento ketona (Ket-2):

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

15 Em um matraz esquentado, se esquentou uma solução de *N*-metilpiperazina (2.60 g, 2.88 ml, 26 mmol), 1,4-dioxaespiro [4.5]decan-8-on (3.90 g, 25 mmol) e 1,2,3-triazol (1.87 g, 27 mmol) em toluol (25 ml) durante 6 horas em um desidratador sob reciclagem.

Logo, a solução reativa se levou a um cilindro medidor de obturar o produto bruto
 20 seguiu transformando se.

1-(8-benzil-1,4-dioxaespiro [4.5]dec-8-il)-4-metilpiperazin.

A uma solução de 1-metil-4-(8-[1,2,3]triazol-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperazina (12.5 mmol) em toluol (12 ml) se pipetou sob atmosfera de argón 2M de uma solução de cloruro de benzil magnésio em tetrahidrofurano (15 ml, 30 mmol), de
 25 tal modo que a temperatura interna permaneceu sob 24 °C. Depois de a adição, a

mescla reativa foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, e logo esfriada a 0 °C e pipetada a uma solução de cloruro de amônio aos 20% (50 ml). Extraíu-se a fase líquida com dietiléter (3 x 40 ml), todas as fases orgânicas se enxaguaram com 2 N de soda cáustica (70 ml) e água (70 ml), se dessecaram com sulfato de sódio e se concentraram ao vácuo. O produto bruto (4.28 g) seguiu transformando se.

4-benzil-4-(4-metilpiperazin-1-il) ciclohexanona (Ket-2).

Mesclou-se uma solução de 1-(8-benzil-1,4-dioxaspiro [4-5]dec-8-il)-4-metilpiperazin (4.28 g, 13.0 mmol) em acetona (15 ml), primeiro com água (2.5 ml) e logo com ácido clorídrico concentrado (2.5 ml) e se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite. Logo, se alcalinizou a mescla reativa (pH 10) com 2 M de solução de carbonato de potássio, se extraiu com dietiléter (3 x 40 ml), todas as fases orgânicas se dessecaram com sulfato de sódio e se concentraram ao vácuo. O produto bruto se purificou com metanol mediante cromatografia instantânea (200 g, 20 x 5.7 cm).

Rendimento: 2.63 g (71%), substância sólida amarela (Ket-2); *ponto de fusão:* 113-132°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (dt, 2H, J = 13.8, 4.6 Hz); 1.92 (dd, 2 H, 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);

¹³C-NMR: 30.9 (2C); 35.8 (2 C); 37.3; 43.7 (2C); 45.6; 55.6 (2C); 56.7; 125.8; 127.7 (2C); 130.5 (2C); 138.3; 210.0.

Elemento ketona (Ket-3):

Dimetil-(8-benzil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)Amin cloridrato

Sob atmosfera de argón e congelamento se adicionou a uma solução de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (39.8 g, 190 mmol) em THF

(300 ml) durante 15 minutos 2 M de uma solução de cloruro de benzil magnésio em THF (3,285 ml, 570 mmol). Logo, esta mescla foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar a mescla reativa, se adicionou uma solução saturada de cloruro de amônio (200 ml) e água (100 ml) sob congelamento e se extraiu com dietiléter (3 x 100 ml). Extraíu-se agitando a fase orgânica com água (50 ml) e uma solução saturada de NaCl (50 ml) e logo se concentrou. Ficou uma substância sólida branca (68.34 g) que aparte do produto seguia contendo o educto. O produto bruto foi diluído em etil metil cetona (250 ml) e mesclado com ClSiMe₃ (30 ml, 238 mmol) sob congelamento. Al cabo de 16 horas, se isolou dimetil-(8-benzil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina cloridrato com um rendimento de 52% (40,33 g) em forma de substância sólida branca com um ponto de fusão de 276 - 280°C.

4-dimetilamino-4-benzil ciclo hexanona (Ket-3)

Diluiu-se o cloridrato (40.33 g, 130 mmol) em água (55 ml), se mesclou com ácido clorídrico concentrado (100 ml, 1.21 mol) e se agitou durante 4 dias a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrolises, se extraiu a mescla reativa com dietiléter (2 x 100 ml) se alcalinizou a fase líquida sob congelamento com 5N de soda cáustica, precipitando se o produto. Extraíu-se a substância sólida, se enxaguou com H₂O (3 x 20 ml) e se dessecou. De este modo, pode se obter 4-dimetilamino-4-bencilciclohexanona (Ket-3) com um rendimento de 87% (26 g) em forma de substância sólida amarela, com um ponto de fusão de 80 - 84°C.

Elemento cetona (Ket-4):

(8-butil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina cloridrato

Adicionou-se sob atmosfera de argón congelamento 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10.5 g, 50 mmol) em THF (150 ml) sob. Al cabo de

15 minutos, se pipetou 2 M de cloruro de butil magnésio em THF (62.5 ml, 125 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou sob congelamento com uma solução de cloruro de amônio aos 20% (37 ml) e água (50 ml) e se extraiu com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica se enxaguou com água (1 x 50 ml) e uma solução saturada de cloruro de sódio (1 x 50 ml), a fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄ e concentrada ao vácuo.

O produto bruto (2.05 g) se diluiu em etil metil ketona (75 ml), se mesclou sob congelamento com ClSiMe₃ (9.5 ml, 75 mmol) e se agitou durante 6 horas a temperatura ambiente. O sedimento branco que se precipitou foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 3.1 g (22%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (3 H, t); 1.31 (4 H, m); 1.56 (2 H, m); 1.75 (8 H, m); 2.64 (6 H, s); 3.87 (4 H, s); 9.87 (1 H, s)

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

Mesclou-se 8-butil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina cloridrato (3.10 g, 11.1 mmol) com H₂O (4.7 ml) e HCL concentrado (7 ml), e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Extraiu-se a mescla com éter (1 x 15 ml), se alcalinizou a fase líquida sob congelamento com 5N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo. *Rendimento:* 1.96 g (89%), óleo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (3 H, t); 1.23 (4 H, m); 1.40 (2 H, m); 1.68 (2 H, m); 1.91 (2 H, m); 2.31 (2 H, m); 2.22 (6 H, s); 2.42 (2 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 13.91; 23.21; 26.06; 29.53; 31.07; 37.04; 38.88; 55.36; 210.37.

Elemento Ketona (Ket-6):

2-iodo - benzo [b]tiofeno

Em um matraz de três bocas de 500 ml, se levou sob atmosfera de argón butil lítio, 1.6 M em hexano (112.5 ml, 180 mmol) e éter absoluto (70 ml). Esfriou-se a 0 °C em um banho de gel. Logo, se diluiu benzo tiofeno (20.1 g, 150 mmol) em éter absoluto (40 ml) e se pipetou sob congelamento no lapso de 30 minutos e se seguiu agitando durante 2.5 horas em um banho de gel. Deixou-se repousar a mescla reativa na geladeira durante toda a noite. Em um matraz de três bocas de 500 ml, se levou sob atmosfera de argón iodo (75.0) e éter absoluto (50 ml) e se pipetou solução de composto de lítio sob congelamento. O composto foi esquentado lentamente a temperatura ambiente, se hidrolisou com água, se enxaguou com uma solução de tio sulfato de sódio se dessecou a fase orgânica com sulfato de sódio. Por último, se concentrou ao vácuo a solução reativa e se depurou com ciclohexano mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 24.1 g (62%), cristais semi-sólidos de cor marrom caro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.32 (2 H, m); 7.75 (1 H, s); 7.81 (1 H, m); 7.93 (1 H, m).

(8-benzo [b]tiofeno-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina clorhidrato

Em um matraz de três bocas de 100 ml, se mesclou Mg (238 mg) iam éter absoluto (2 ml) sob atmosfera de argón e se pipetou lentamente 2-iodo - benzo [b]tiofeno (2.51 g, 9.6 mmol) em éter absoluto (8 ml). Depois de adicionar éter absoluto (10 ml) se levou a ferver a mescla durante 5 horas sob reciclagem. A solução reativa se esfriou em banho de gel e se adicionou por pingado 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (1.03 g, 4.9 mmo) em THF (10 ml). O composto foi agitado a temperatura ambiente durante toda a noite, a mescla reativa foi mesclada sob congelamento com uma solução de NH₄Cl (5 ml) e água (7 ml) e extraída com éter (3 x 30 ml). A fase orgânica foi enxaguada com água (30 ml) e logo enxaguada

com uma solução saturada de NaCl (20 ml), dessecada com Na₂SO₄ e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 1.99 g (66%)

O produto bruto foi diluído com etil metil ketona (19 ml), mesclado com trimetil clorosilano (1.63 ml, 12.8 mmol) sob congelamento e agitado a temperatura ambiente durante 5 horas. O sedimento resultante foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 600 mg (35%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.46 (2 H, m); 1.79 (2 H, m); 2.37 (2 H, m); 2.63 (6 H, s); 2.75 (2 H, m); 7.47 (2 H, m); 7.91 (1 H, s); 7.95 (1 H, m); 8.06 (1 H, m); 11.40 (1 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 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]tiofeno-2-il-4-dimetilamino-ciclohexanona (Ket-9)

Diluiu-se (8-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina cloridrato (0.60 g, 1.7 mmol) em água (0.8 ml), se mesclou com ácido clorídrico concentrado (1.04 ml, 151 mmol) e se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrolises, se extraiu a mescla reativa com dietiléter (2 x 25 ml) e se alcalinizou a fase líquida com 5N de soda cáustica, se extraiu com diclorometano (3 x 25 ml), se dessecou com sulfato de sódio e se concentrou ao vácuo.

Rendimento: 0.44 g (95%) Ket-6.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.19 (10 H, m); 2.52 (4 H, m); 7.35 (3 H, m); 7.84 (1 H, m); 7.91 (1 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 33.74; 36.51; 38.05; 58.60; 121.94; 121.94; 123.35; 124.02; 124.16; 138.19; 139.17; 144.28; 209.50.

Elemento Ketona (Ket-8):

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

A uma mescla de 4N de ácido clorídrico (17 ml) e metanol (10 ml) se agregou pirrolidina (22.5 ml, 0,306 mol), ciclohexano-1,4-dion-monoetilenoketal (10.0 g, 0.064 mol) e cianuro de potássio (10.0 g, 0.15 mol) sob congelamento. A mescla se agitou durante 74 horas a temperatura ambiente e logo se extraiu com dietiléter (4 x 70 ml) depois da adição de água (80 ml). Depois de concentrar, se absorveu o resíduo em diclorometano (70 ml) e se dessecou com sulfato de magnésio durante a noite. A fase orgânica se concentrou e se obteve 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo em forma de sustância sólida branca com um ponto de fusão de 65 – 67°C e um rendimento de 68% (10,2 g).

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

A 1.82 M de uma solução de cloruro de fenil magnésio em THF (70 ml, 0.127 mol) se agregou sob atmosfera de argón e congelamento no lapso de 15 minutos 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10.0 g, 42.6 mmol), diluído em THF (90 ml), e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar a mescla reativa, se adicionou sob congelamento uma solução saturada de cloruro de amônio (100 ml) e logo se extraiu com dietiléter (3 x 100 ml). A fase orgânica foi extraída agitando com água (70 ml) e uma solução saturada de NaCl (70 ml) e logo foi concentrada. Ficou uma pasta cristalizada amarela (11.8 g) que seguia contendo o educto aparte do produto desejado. O produto bruto se diluiu em etil metil ketona (70 ml) e se mesclou com ClSiMe₃ (8 ml, 0.063 mol) sob congelamento. Depois de um tempo de reação de 6 horas, pode isolar se 4-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina clorhidrato com um rendimento de 43% (5.9 g) em forma de sustância sólida branca.

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

Diluiu-se 4-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro [4.5]dec-8-il)pirrolidina cloridrato (5.8 g, 17.9 mmol) em 7.5 N de ácido clorídrico (16 ml) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrólise, se extraiu a mescla reativa com dietiléter (2 x 50 ml), se alcalinizou a fase líquida sob congelamento com 5N de soda cáustica, se extraiu com diclorometano (3 x 50 ml) e se concentrou. Pode isolar se a ketona Ket-8 em forma de sustância sólida amarela com um ponto de fusão de 75 – 70 °C e um rendimento de 96% (4.1 g).

Elemento Ketona (Ket-9)

4-(8-(fenil-1,4-dioxa-espiro [4.5]dec-8-il) morfolino cloridrato

Sob atmosfera de argón, se adicionou a uma mescla de magnésio (2.9 g, 0.119 mol) e THF desidratado (15 ml) bromo benzol (3.0 g, 0.019 mol) um pouco de iodo. Al cabo de 30 minutos, se esquentou a mescla a 50 C, gerando se a reação de Grignard sob temperatura de ebulição. No lapso de 20 minutos, se adicionou mais bromo benzol (15.7 g, 0.1 mol) diluído em THF (50 ml) se levou ebulição durante 1.5 horas sob reciclagem. Sob congelamento, se adicionou à mescla 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10.0 g, 0.0396 mol) diluído em THF (60 ml), no lapso de 20 minutos. Logo, esquentou se a mescla reativa durante 4 horas a 70°C. A reação começou depois de um tempo de reação adicional de 16 horas a uma temperatura ambiente com a adição de uma solução de NH₄Cl (60 ml) sob congelamento. A fase líquida foi extraída com dietiléter (2 x 70 ml), a fase orgânica foi extraída agitando com água (50 ml) a solução saturada de NaCl (50 ml) e concentrada. Ficou uma massa cristalizada amarela (11 g) que aparte do composto de fenil desejado também continha o educto no transformado de aminonitrilo. O produto bruto obtido se diluiu em metil etil ketona (140 ml) e se mesclou com trimetil clorosilano (7.5 ml, 0.059 mol). Al cabo de 15 minutos, começou a precipitar se um

sedimento branco que foi extraído depois de 6 horas. Pode obter-se 6.5 g (49%) do cloridrato 5 com um ponto de fusão de 250 - 252°C.

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

O cloridrato assim obtido (6.5 g, 19.1 mmol) foi diluído em 7.5N de ácido clorídrico (22 ml) e agitado durante 24 horas a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrólise, se extraiu agitando a mescla reativa com Et₂O (2 x 50 ml). A fase líquida foi alcalinizada sob congelamento com 5N de soda cáustica, extraída com diclorometano (3 x 50 ml) e concentrada. A ketona (Ket-9) pode isolar-se em forma de substância sólida coloreada com um ponto de fusão de 116 – 119 °C e um rendimento de 84% (4.1 g).

Elemento Ketona (Ket-10):

Dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina cloridrato

Sob atmosfera de argón e congelamento, se adicionou a uma solução de 1,82 M de cloruro de fenil magnésio em THF (109 ml, 0.198 mmol) no lapso de 15 min. 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro [4.5] decan-8-carbonitrilo (21 g, 0.1 mmol) diluído em THF (210 ml) e logo se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar a mescla reativa, se adicionou sob congelamento uma solução saturada de cloruro de amônio (150 ml) e se extraiu com dietiléter (3 x 100 ml). A fase orgânica se extraiu agitando com água (100 ml) e uma solução saturada de NaCl (100 ml) e se concentrou. Obteve-se um óleo amarelo (25.2 g). o produto bruto foi diluído em etil metil ketona (280 ml) e mesclado com ClSiMe₃ (18.8 ml, 0.15 mol) sob congelamento. Depois de um tempo de reação de 6 horas, pode isolar-se dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina cloridrato com um rendimento de 35% (10.5 g) em forma de substância sólida branca.

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

Diluiu-se dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro [4.5] dec-8-il)amina cloridrato (10.5 g, 35.2 mmol) em 7.5N de ácido clorídrico (36 ml) e se agitou durante 96 horas a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrólise, se extraiu a mescla reativa com dietiléter (2 x 50 ml). A fase líquida foi alcalinizada sob congelamento com 5N de soda cáustica, extraída com diclorometano (3 x 50 ml) e concentrada. De este modo pode extrair se 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (Ket-10) em forma de sustância sólida amarelo com um ponto de fusão de 104 – 108 °C e um rendimento de 97% (7.4 g).

Elemento Ketona (Ket-11):

Levou-se uma solução de 4.5 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro [4-5]decan-8-carbonitrilo, 50 mg de ciclopentadienil-cicloocta-1,5.dieno-cobalto(I) [cpCo(cod)] e 100 ml de toluol a uma corrente inversa de gás protetor / acetileno no recipiente de reação. Depois de saturar com acetileno, se irradiou a solução reativa sob agitação enérgica a uma temperatura de 25°C durante um lapso de 6 horas. A reação se interrompeu ao desconectar as lâmpadas e a entrada de ar; logo, se concentrou a solução reativa. O produto bruto obtido (5.47 g) se diluiu em uma mescla de água (8.7 ml) e ácido clorídrico concentrado (15 ml) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Para acondicionar se enxaguou com dietiléter (3 x 100 ml), se separaram as fases, a fase líquida se alcalinizou com soda cáustica aos 32%, se extraiu com diclorometano (3 x 100 ml), e todos os extratos foram dessecados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. Obteve-se 3.72 g de 4-dimetilamino-4-piridin-2-il ciclohexanona (Ket-11).

Elemento Ketona (Ket-12)

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

sob atmosfera de argón, se diluiu 2-iodo tiofeno (22.9 g, 109 mmol) em THF (80 ml) e no lapso de 30 minutos se mesclou a uma temperatura de 0 °C com 2M de cloruro de isopropil magnésio (35,7 ml, 72 mmol) em THF. Depois de um tempo de reação de 1 hora a 3-5°C se agregou 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10 g, 47.6 mmol) diluído em tetrahidrofurano (20 ml) e se agitou durante 20 horas a temperatura ambiente. A mescla se recondicionou com a adição de uma solução saturada de NH_4Cl (85 ml) e a extração de dietiléter (3 x 100 ml). A fase orgânica se extraiu agitando com água (50 ml) e uma solução saturada de NaCl (50 ml) e se concentrou. Obteve-se um óleo marrom escuro (21.3 g). o produto bruto se diluiu em etil metil ketona (140 ml) e se mesclou com ClSiMe_3 (9.1 ml, 71.4 mmol). Depois de um tempo de reação de 6 horas, se isolou dimetil-(8-tiofeno-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina cloridrato em forma de composto cristalino branco, com um rendimento de 60% (8.74 g).

4-dimetilamino-4-tiofeno-2-il - ciclohexanona (Ket-12)

Terminada a hidrolise de dimetil-(8-tiofeno-2-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina cloridrato (8.68 g, 26.6 horas), se extraiu a mescla reativa com dietilester (2 x 50 ml). Alcalinizou-se a fase líquida sob congelamento com 5N de soda cáustica, se extraiu com diclorometano (3 x 50 ml) e se concentrou. Obteve-se Ket-12 em forma de sustância sólida amarela com um ponto de fusão de 108 - 110°C, com um rendimento de 89% (5.66 g)

Elemento ketona (Ket-13):

Variante 1: [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetil-amina cloridrato

Sob atmosfera de argón e congelamento, a uma solução de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8-carbonitrilo (19.8 g, 94 mmol) em THF se adicionou no lapso de 15 minutos 0.5 M de uma solução de bromuro de 3-fluorofenilmagnésio em

THF (3,750 ml, 375 mmol) e logo se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar a mescla reativa, se adicionou sob congelamento uma solução saturada de cloreto de amônio (150 ml) e água (60 ml) e se extraiu com dietiléter (3 x 100 ml). A fase orgânica se extraiu mediante agitação com água (50 ml) e uma solução saturada de NaCl (50 ml) e se concentrou. Ficou um óleo marrom (26.5 g) que além do composto de fenil 4 seguia contendo o ketal 2. Diluiu-se o produto bruto em etil metil ketona (156 ml) e se mesclou sob congelamento com ClSiMe_3 (17.8 ml, 141 mmol). Depois de um tempo de reação de 6 horas, pode isolar se o cloridrato, com um rendimento de 55% (16.3 g) em forma de sustância sólida branca com um ponto de fusão de 275 – 278 °C.

Variante 2: [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]dimetil-amina cloridrato

Pipetou-se uma solução de 1-bromo-3-fluoro benzol (5.00 g, 28.6 mmol) em éter absoluto (15 ml) a uma suspensão de magnésio (694 mg, 28.6 mmol) em éter absoluto (10 ml) de tal modo que o éter entrou em ebulição. Depois de concluída a adição, se volveu a agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente e o magnésio se diluiu completamente. A solução reativa se esfria em um banho de gel e se adicionou por pingado 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (3.00 g, 14.3 mmol) em THF absoluto (30 ml). A mescla se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite, a mescla reativa foi combinada sob congelamento com uma solução de NH_4Cl ao 35% (20 ml) e água (30 ml) e se extraiu com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica foi enxaguada com água (50 ml) e logo com uma solução saturada de NaCl (50 ml), dessecada com Na_2SO_4 e concentra ao vácuo.

Diluiu-se o produto bruto em etil metil ketona (25 ml), se mesclou sob congelamento com ClSiMe_3 (3.2 ml, 25 mmol) e se agito a temperatura ambiente durante 5 horas.

O sedimento resultante foi filtrado e dessecado ao vácuo. Rendimento: 2.8 g (62%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.91 (8 H, m); 2.54 (6 H, s); 3.91 (4 H, d); 7.37 (1 H, m); 7.61 (3 H, m).

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

Diluiu-se [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-dimetil-amina cloridrato (7.2 g, 22.85 mmol) em água (9.6 ml), se mesclou com ácido clorídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) e se agitou durante 4 dias a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrólise, se extraiu a mescla reativa com dietiléter (2 x 50 ml), se alcalinizou a fase líquida sob congelamento com 5N de soda cáustica precipitando se o produto. Pode isolar se a ketona (Ket-13) em forma de sustância sólida amarela com um ponto de fusão de 83 – 88 °C e um rendimento de 50% (6.05 g).

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

Diluiu-se [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]-dimetil-amina cloridrato (2.80 g, 8.86 mmol) em água (3.7 ml), se mesclou com ácido clorídrico concentrado (5.5 ml) e se agitou durante 4 dias a temperatura ambiente. Depois de concluída a hidrólise, se extraiu a mescla reativa com éter (2 x 10 ml), se alcalinizou a solução líquida sob congelamento com 5N de soda cáustica, se extraiu a mescla reativa com diclorometano (3 x 50 ml), se dessecou a fase orgânica com sulfato de sódio e se concentrou ao vácuo. O produto bruto se purificou com CHCl₃/MeOH (20:1) mediante cromatografia instantânea.

Rendimento de Ket-13: 676 mg (32%), sustância sólida incolor; *ponto de fusão*: 62 - 67°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.02 (6 H, s); 2.12 (5 H, m); 2.45 (3 H, m); 7.24 (3 H, m); 7.43 (1 H, m).

Elemento ketona (Ket-14):

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

A uma solução de 1,4 dioxaspiro[4,5]decan-8-on (3.9 g, 25 mmol) em toluol (40 ml), se adicionou pirrolidina (1.95 g, 2.29 ml, 27.5 mmol), 1,2,3-triazol (2.07 g, 30 mmol) e criba molecular 4 A (7.14 g). A mescla se agitou durante 7 horas a 90 °C. Por último, a solução foi decantada e de imediatamente prosseguiu a transformação.

5 1-(8-butil-1,4-dioxaspiro [4.5]dec-8-il)pirrolidina

A 2M de uma solução de cloruro de n-butil magnésio (25 ml, 50 mmol) em tetrahidrofurano, se pipetou sob congelamento e atmosfera de argón a solução reativa de 1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol (aprox. 6.9 g, 25 mmol) em toluol (38 ml). A mescla reativa foi agitada durante toda a noite a temperatura ambiente e por último se verteu em uma solução saturada de cloruro de amônio (60 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi extraída com dietiléter (3 x 70 ml). Todas as fases orgânicas foram secadas com sulfato de sódio, concentradas ao vácuo e o resíduo (12 g) foi purificado mediante cromatografia instantânea (400 g, 20 x 7.6 cm) com etilacetato / metanol (9:1).

15 *Rendimento:* 2.70 g (40% em duas etapas)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3 H, 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, 6 H); 1.93 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 2.36 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 2.58 (br, s 2 H); 3.83 (s, 4 H).

4-butil-4-pirrolidin-1-il - ciclohexanona (Ket-14)

20 Mesclou-se uma solução de 1-(8-butil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina (2.70 g, 10.1 mmol) em acetona (100 ml) com água (10.0 ml) e ácido clorídrico aos 37% (14.0 ml) se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Por último, se pipetou lentamente à mescla 4 M de soda cáustica, atingindo se um pH de 10. Extraui-se a mescla com dietiléter (4 x 40 ml), se dessecou as fases orgânicas com

sulfato de sódio e se concentrou ao vácuo. O produto bruto (2.6 g) se purificou com etilacetato / metanol (9:1) mediante cromatografia instantânea (260 g, 30 x 5.6 cm).

Rendimento: 1.06 g (47%), óleo marrom Ket-14

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.88 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz); 1.14-1.34 (m, 4H); 1.40-1.50 (m, 2H);
5 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).

Elemento ketona (Ket-16)

Acido 4-ciano-4-fenilheptanodioco dimetil éster

Mesclou-se fenilacetonnitrilo (11.7 g, 0.1 mmol) e metilacrilato (47 ml, 0.5 mol) em
10 butanol terciário (60 ml) e se esquentou hasta a ebulição . Logo, se retirou a fonte de calor. Pipetou-se tritão B (hidróxido de benziltrimetilamônio aos 40%, em metanol, 15.2 ml) diluído em butanol terciário (23 ml) primeiro lentamente e logo em forma sem interrupção. Depois de pipetar, se levou a ebulição a mescla durante 4 horas sob reciclagem. Durante a noite, a mescla reativa foi esfriada a temperatura
15 ambiente. Para recondicionar, se mesclou a mescla com toluol (100 ml) e água (70 ml). A fase orgânica foi separada e enxaguada com água (1 x 70 ml) e uma solução saturada de cloruro de sódio (1 x 50 ml). Depois de dessecar com Na_2SO_4 se destilou o solvente em uma campana de extração devido à forte moléstia olfativa. A depuração se realizou mediante destilação de tubo de boas a uma pressão de
20 7.8×10^{-2} mbar e uma temperatura de 235 °C. o ácido 4-ciano-4-fenilheptanodioco ditilester desejado pode isolar se em forma de sustância semi-líquida incolor com um rendimento de 21.45 g (72%).

Acido 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexanocarbónico metilester

Diluiu-se ácido 4-ciano-4-fenilheptanodioco dimetilester (14.45 g, 0.05 mol) em
25 tetrahidrofurano seco (350 ml). Logo, se adicionou de a poucos butiato de sódio

terciário (9.6 g, 0.1 mol). Com esta adição, a mescla reativa se tingiu de cor alaranjada. Logo, se levou a ebulição a mescla durante 5 horas sob reciclagem. Durante a ebulição, se originou uma suspensão pastosa corante. A mescla reativa se esfriou durante toda a noite a temperatura ambiente. Sob congelamento se pipetou lentamente a mescla reativa 2.5 N de ácido acético (170 ml). Por último, se mesclou com toluol (100 ml). Separou-se a fase orgânica e se enxaguou com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (3 x 70 ml), água (3 x 50 ml) e uma solução de cloruro de sódio (1 x 70 ml). Depois de secar com Na_2SO_4 , se destilou o solvente em um vaporizador giratório e se recristalizou o resíduo a partir de metanol. Pode obter-se o produto desejado com um rendimento de 10.7 g (83%) em forma de sustância sólida amarela com um ponto de fusão de 75 - 80°C.

4-ciano-4-fenilciclohexanona

Diluiu-se ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexacarbónico metilester (7.71 g, 0.03 mol) em H_2SO_4 aos 10% e ácido acético concentrado (240 ml). A mescla reativa se agitou durante 24 horas a 100 °C. o desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de capa delgada. Para recondicionar, se diluiu a mescla sob congelamento com água (400 ml) e se extraiu com etilacetato (3 x 100 ml). Por último, se enxaguou a fase orgânica basicamente com água (6 x 100 ml), uma solução saturada de hidrogeno carbono de sódio (10 x 100 ml) e uma solução saturada de cloruro de sódio (1 x 100 ml). Depois de dessecar com Na_2SO_4 se destilou o solvente em o vaporizador giratório. O produto desejado pode isolar-se com um rendimento de 5.46 g (92%) com um ponto de fusão de 106 - 107°C.

8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

Absorveu-se 4-ciano-4-fenilciclohexanona (5.97 g, 30 mmol) em toluol (200 ml) e se mesclou com etileno glicol (4 ml, 71.6 mmol). Depois de a adição de ácido sulfónico

de *p*-tolueno (86 mg, 0.5 mmol), se esquentou a mescla em o vaporizador de água hasta a ebulição . o desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de capa delgada. Al cabo de 20 horas, já não podia apreciar se nenhum produto de partida em a cromatografia de capa delgada. Depois de esfriar

5 se, se extraiu mediante agitação a solução de toluol com água (5 x 30 ml) e uma solução líquida saturada de NaCl (3 x 20 ml) e se dessecou com Na₂SO₄. Depois de retirar o solvente em vaporizador giratório, o ketal desejado se precipitou com um rendimento de 6.8 g (94%) em forma de sustância sólido banca com um ponto de fusão de 108 - 110°C.

10 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8 ácido carbônico

(Schneider, Woldenar, Krombholz, Gottfried, ARPMAS, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.); 313; 6; 1980; 487-498)

Dissolveu-se 8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (4.86 g, 20 mmol) em etileno glicol (40 ml), se mesclou com NaOH (4 g, 100 mmol) e por último se esquentou

15 hasta ebulição sob reciclagem. O desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de cada delgada. Al cabo de 20 horas, já no podia observar se nenhum nitrilo. Para recondicionar, se combinou a mescla com gelo (aprox. 100 g), tapou se com éter (40 ml) e se acidificou mediante a adição lenta de HCl (50 ml) semi concentrado. Extraiu-se a fase líquida com éter (3 x 30 ml). Enxaguaram-se

20 todos os extratos orgânicos com uma solução saturada de NH₄Cl (2 x 30 ml), se dessecou mediante Na₂SO₄ e se levou ao vaporizador giratório hasta secar se. Mediante a recristalização de a sustância sólida resultante do toluol, se obteve o ácido carbônico desejado em forma de sustância sólida cristalina com um ponto de fusão de 134 - 139°C, com um rendimento de 3.1 g (59%).

25 8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

Levou-se 8-fenil-1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8 ácido carbônico (3, 11.5 mmol) em anisol (30 ml). A suspensão obtida se esfriou em um banho de gel sal de cozinha a uma temperatura de 0 °C e se mesclou com trietilamina (2.25 ml, 16 mmol). Originou-se uma substância transparente que foi agitada durante 15 minutos mais a 0 °C. Logo, se combinou a mescla no lapso de 5 minutos com ácido fosfórico difenilesterazida (2.5 ml, 11.5 mmol). A mescla reativa foi agitada durante 20 minutos a 0 °C e no lapso de 20 minutos se deixou repousar a temperatura ambiente. Finalmente, se esquentou num banho de óleo de 2 horas de duração a 100 °C (temperatura do banho). Para recondicionar, se destilou o anisol ao vácuo em bomba de óleo. A depuração cromatográfica se realizou com gel de sílice em toluol. Obteve-se o produto desejado em forma de substância sólida cristalina com um ponto de fusão de 38 – 41 °C, com um rendimento de 2.7 g (91%).

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

Suspendeu-se LiAlH_4 (535 mg, 14.08 mmol) mediante exclusão de umidade atmosférica em THF seco (4 ml). Pipetou-se 8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro [4.5]decan (2.29 g, 8.8 mmol, diluído em 40 ml de THF seco) no lapso de 20 minutos. Depois de concluída a adição, se esquentou até ferver a mescla reativa durante 4 horas sob reciclagem. Depois de esfriar se, se mesclou cuidadosamente a mescla reativa sob congelação primeiro com THF líquido (1 ml de H_2O em 3 ml), logo com 1.7 ml de soda cáustica aos 15% e por último com 5 ml de H_2O . A mescla se agitou durante 20 minutos e logo se filtrou com kieselgur. A mescla de solventes obtida depois do lavado repetido da torta de filtro com etilacetato se concentrou no vaporizador giratório até secar se. Obteve-se o produto desejado em forma de óleo viscoso com um rendimento de 2.1 g (97%).

4-metilamino-4-fenilciclohexanona (Ket-15)

(Upjohn_Lednicer, US4065573A1, 1977)

Receou-se metil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro [4.5]dec-8-il)amina (2.1 g, 8.4 mmol) com uma mescla de HCl concentrado (15 ml) e água (8 ml) e se agitou durante 5 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla reativa com água (20 ml) e se extraiu com éter (3 x 30 ml). Descartou-se a fase etérea. Logo, se basificou a fase líquida com 2N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 30 ml). A fase orgânica assim obtida se dessecou com Na₂SO₄ e logo se concentrou no vaporizador giratório. Pode obter se a ketona (Ket-15) mediante depuração cromatográfica com gel de sílice com etilacetato / etanol (4:1), com um rendimento de 1.38 g (81%) em forma de substância sólida com um ponto de fusão de 32 – 38 °C.

Elemento Ketona (Ket-16):

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

Sob congelamento se adicionou a uma mescla de 4N de ácido clorídrico (8.1 ml), metanol (4.9 ml) e azetidin (8.5 g, 10 ml, 149 mmol) primeiro 1-4-dioxaspiro [4,5] decan-8-ona (4.84 g, 31 mmol) e logo cianuro de potássio (4.85 g, 74.4 mmol) em água (15 ml). A mescla se agitou durante 5 dias a temperatura ambiente, logo se mesclou com água (50 ml) e se extraiu com dietiléter (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo.

Rendimento: 6.77 g (98%), óleo.

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-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)azetidin

Mesclou-se por pingado 2M de uma solução de cloreto de fenil magnésio em tetrahidrofurano (12 ml, 24 mmol) sob atmosfera de argón e congelamento com uma solução do nitrilo assim obtido (2.20 g, 9.9 mmol) em tetrahidrofurano desidratado

(25 ml) e logo se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite. Depois adicionar uma solução saturada de cloreto de amônio (5 ml) e água (5 ml) se separaram as fases e se extraiu a fase líquida com dietiléter (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo.

5 O produto bruto se enxaguou mediante cromatografia instantânea (100 g, 20 x 4.0 cm) com etilacetato / ciclohexano (1:1). *Rendimento*: 670 mg (25%), óleo incolor.

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)

10 Mescloou-se uma solução do acetal assim obtido (370 mg, 1.3 mmol) em acetona (30 ml) com 6N de ácido clorídrico (2 ml) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Mediante a adição de 5N de soda cáustica, se graduou o pH em 10 e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo.

15 *Rendimento*: 274 mg (92%), sustância sólida branca (Ket-16)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.67 (td, 2H, J = 13.8, 6.9 Hz); 1.95-2.13 m (m, 4H); 2.20-2.33 (m, 2H); 2.40-2.47 (m, 1H); 2.52-2.57 (m, 4H); 2.94 (t, 4H; J = 6.9 Hz); 7.28-7.47 (m, 5H).

Elemento Ketona (Ket-17):

20 1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol

A uma solução de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (3.9 g, 25 mmol) em toluol (40 ml) se adicionou pirrolidina (1.95 g, 2.29 ml, 27.5 mmol), 1,2,3-triazol (2.07 g, 30 mmol) e criba molecular 4 A (7.14 g). A mescla se agitou durante 7 horas a uma temperatura de 90 °C. Logo, se decantou a solução e se prosseguiu com a

25 transformação.

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

Sob congelamento e atmosfera de argón, se pipetou a uma solução de 2M de cloruro de n-butil magnésio (25 ml, 50 mmol) em tetrahidrofurano a solução reativa do derivado de triazol assim preparado (aprox. 6.9 g, 25 mmol) em toluol (38 ml). A mescla reativa se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente e logo se verteu em uma solução saturada de cloruro de amônio (60 ml). As fases foram separadas e se extraiu a fase líquida com dietiléter (3 x 70 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo. O resíduo se purificou com etilacetato / metanol (9:1) mediante cromatografia instantânea (400 g, 20 x 7.6 cm).

Rendimento: 270 g (40% em duas etapas), óleo marrom

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.12-1.29 m (m, 4H); 1.30-1.40 (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-butil-4-pirrolidin-1-il - ciclohexanona (Ket-17)

Mesclou-se uma solução do acetal assim obtido (2.70 g, 10.1 mmol) em acetona (100 ml) com água (10.0 ml) e ácido clorídrico aos 37% (14.0 ml) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Logo, se pipetou lentamente à mescla 4M de soda cáustica até alcançar mn pH de 10. A mescla se extraiu com dietiléter (4 x 40 ml), se dessecaram todas as fases orgânicas com sulfato de sódio e se concentraram ao vácuo. O produto bruto (2.6 g) se enxaguou com etilacetato / metanol (9:1) mediante cromatografia instantânea (260 g, 30 x 5.6 cm).

Rendimento: 1.06 g (47%), óleo marrom (Ket-17)

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).

Elemento Ketona (Ket-18):

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

Sob uma atmosfera de argón, se agregou butil lítio (2.5 M em hexano, 9.2 ml, 23.0 mmol) e se esfriou em um banho frio a uma temperatura de -78°C. Diluiu-se 4-metiltiazol (2.09 ml, 23 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (60.0 ml) e se adicionou por pingado sob congelamento a uma temperatura de -78°C e se seguiu agitando a
10 esta temperatura durante 10 minutos.

A esta solução, se pipetou rapidamente 8-metilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (2.12 g, 10.8 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (15 ml) a uma temperatura de -78°C. Depois da adição, a solução reativa seguiu agitando se durante 1 hora em um banho frio e logo se esquentou lentamente até alcançar 0°C.

15 A mescla reativa se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite. Logo, se hidrolisou a 0 °C com água (10 ml), se extraiu a fase líquida com cloroformo (3 x 50 ml), se enxaguou a fase orgânica com água (1 x 50 ml) e com uma solução saturada de NaCl (50 ml), se dessecou mediante Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo.

O produto se depurou mediante cromatografia instantânea com ciclohexano / éter acético (1:4) e se enxaguou com éter acético. *Rendimento*: 2.71 g (94%).
20

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.54 (2 H, m); 1.82 (4 H, m); 2.02 (2 H, m); 2.08 (3 H, d); 2.32 (3 H, s); 2.38 (1 H, q), 3.86 (4 H, s), 7.09 (1 H, 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.

25 4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanona (Ket-18)

Mesclou-se metil-[8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-amina (100 mg, 0.37 mmol) com ácido sulfúrico a 5% (6 ml) e se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite. Depois de concluída a hidrólise, se extraiu a mescla reativa com éter (1 x 5 ml), se alcalinizou com 5N de NaOH a solução líquida sob congelamento, se extraiu a mescla reativa com diclorometano (3 x 10 ml), se dessecou a fase orgânica mediante Na_2SO_4 e se concentrou a vácuo.

Rendimento: 74 mg (88%), óleo.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 17.19; 29.52; 35.48; 37.00; 58.58; 113.06; 152.54; 176.03; 210.85.

10 Variante 2: Etil-5-ciano-5-(4-metiltiazol-2-il)-2-oxociclohexano carboxilato

Mesclou-se de a poucos uma solução de (4-metiltiazol-2-il)-acetonitrilo (24.2 g, 0.175 mol) e ácido bromo-propiónico Etilster (51.6 ml, 0.4 mol) em toluol absoluto (700 ml) a 0 – 5 °C com amida sódica (58.0 g, 1.48 mol) e por último se levou a ebulição durante 3 horas sob reciclagem. Esfriou-se a solução reativa a 0 °C e se hidrolisou lentamente com ácido acético / água (2 / 1, 240 ml). Separou-se a fase orgânica, se enxaguou com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 400 ml) e água (2 x 400 ml), se dessecou com sulfato de sódio e se concentrou ao vácuo.

Rendimento: 45.0 g (88%), óleo marrom

^1H -NMR (DMSO- d_6): 1.26 (3 H, t); 2.30-2.62 (4 H, m); 2.38 (3 H, s); 2.84 (1 H, d); 2.93 (1 H, d); 4.22 (2 H, q), 7.39 (1 H, s), 12.21 (1 H, s).

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

Diluiu-se etil-5-ciano-5-(4-metiltiazol-2-il)-2-oxociclohexanocarboxilato (45.0 g, 0.153 mol) em ácido acético (1.23 L) e ácido sulfúrico ao 10% (540 ml) e se levou a ebulição durante 4 dias sob reciclagem.

Para recondicionar, se combinou a mescla sob congelamento com água (850 ml) e se extraiu com ácido acético de Etilester (3 x 300 ml) (para uma melhor separação de fases se adicionou uma solução de NaCl). Enxaguou-se a fase orgânica com água (6 x 100 ml), se seguiu agitando com uma solução saturada de NaHCO₃ (1 L) durante 20 minutos, e por último se enxaguou a fase orgânica outra vez com uma solução saturada de NaHCO₃ e uma solução saturada de NaCl, se dessecou mediante sulfato de sódio e se concentrou ao vácuo.

Rendimento: 13.3 g (39%), sustância sólida marrom cara

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.38-2.69 (11 H, m); 7.39 (1 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 16.68; 34.88; 37.32; 41.43; 115.76; 120.09; 166.26; 206.05.

8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

Diluiu-se 1-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (13.3 g, 61 mmol) e etileno glicol (6.8 ml, 122 mmol) em toluol (250 ml), se mesclou com uma cantidad catalítica de ácido p-toluolsulfônico e se levou a ebulição durante 3 horas em um extrator de água.

Para recondicionar, se enxaguou a solução orgânica com água (125 ml), uma solução saturada de NaHCO₃, água e uma solução saturada de NaCl, se dessecou com sulfato de sódio e se concentrou a vácuo. *Rendimento:* 15.8 g (99%), óleo marrom caro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.80 (4 H, m); 2.11-2.42 (7 H, m); 4.22 (4 H, s); 7.35 (1 H, s).

8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ácido carbônico uréia amida

Mesclou-se 8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (15.2 g, 58 mmol), diluído em etanol (200 ml), com uma solução de KOH (12.9 g, 230 mmol) em água (200 ml) e se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente. Devido a que segundo a cromatografia de capa delgada (EE / ciclohexano 4:1) ainda tinha educto

presente, se seguiu agitando a mescla a uma temperatura de 80 ° C durante 3 horas.

Para recondicionar, se extraiu o etanol ao vácuo da solução líquida se precipitou uma substância sólida que foi separada e levada à ebulição por breve tempo com
5 ácido acético semi concentrado, esfriada e extraída.

Rendimento: 6.5 g (40%), cristais incolores; *Ponto de fusão:* 167 -170 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.61 (4 H, m); 2.10 (2 H, m); 2.38 (5 H, m); 3.91 (4 H, s); 7.12 (3 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 16.84; 31.57; 31.92; 34.12; 50.93; 66.65; 107.17; 114.11;
10 151.12; 172.27; 173.14.

Metil 8(-4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il carbamato

Diluiu-se 8-(-4metil-tiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ácido carbônico uréia amida (2.82 g, 10 mmol) e patino (II)-acetato (4.58 g, 12 mmol) em DMF absoluto (50 ml). Adicionou-se a temperatura ambiente metanol (12 ml, 300 mmol) e uma
15 solução de N-bromosuccinimida (1.96 g, 11 mmol) em DMF absoluto (15 ml) e se agitou durante 18 horas.

Para recondicionar se retirou ao vácuo ao solvente se extraiu o resíduo sólido com éter (4 x 50 ml). A fase orgânica foi concentrada a mescla de produtos separada mediante cromatografia instantânea com EE / ciclohexano (1:2). *Rendimento:* 541
20 mg (19%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.66 (2 H, m); 1.72 (2 H, m); 2.03 (2 H, m); 2.25 (5 H, m); 3.57 (3 H, s); 3.87 (4 H, s); 7:09 (1 H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 16.84; 31.57; 31.92; 34.12; 50.93; 66.65; 107.17; 114.11;
151.12; 172.27; 173.14.

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

Mesclou-se de a pouco metil 8-(4-metiltiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il-carbamato (520 mg, 1.7 mmol) em THF absoluto (20 ml) com LiAlH_4 (125 mg, 3.3 mmol) e se levou a ebulição durante 5 horas com reciclagem. A mescla reativa foi hidrolisada com uma solução saturada de Na_2SO_4 a 0°C , se filtrou a través de corte, se enxaguou com THF e se concentrou ao vácuo. Absorveu-se o resíduo em EE, se enxaguou com água se dessecou com sulfato de sódio. A depuração se realizou mediante cromatografia instantânea com EE / ciclohexano (4:1). *Rendimento*: 106 mg (24%), óleo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.55 (2 H, m); 1.82 (4 H, m); 1.98 (2 H, m); 2.05 (3 H, s); 2.32 (3 H, s); 3.86 (4 H, s); 7:10 (1 H, s).

Elementos indol

Etapas para formação de bloques de indol

3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol

Diluiu-se 2-(5-flúor-1H-indol-3-il)-etanol (20.0 g, 112 mmol) em CH_2Cl_2 absoluto (250 ml) e se mesclou com tetrabromometano (56.0 g, 170 mmol) a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a pouco trifenil fosfina (44.0 g, 165 mmol) sob esfriamento por água a temperatura ambiente. Agitou-se a solução durante 2.5 horas a temperatura ambiente e finalmente se concentrou ao vácuo. O resíduo se decantou sobre gel de sílice e se dividiu em dos partes iguais. O produto bruto se enxaguou mediante cromatografia instantânea sobre duas colunas, cada uma com 500 g de gel de sílice e com ciclohexano / éter acético (9:1 – 4:1). *Rendimento*: 25.4 g (93%), sustância sólida roja

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.18 (2 H, t); 3.69 (2 H, t); 6.91 (1 H, m); 7.32 (3 H, m); 11.03 (3 H, s).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 28.36; 34.22; 102.83; 106.96; 111.96; 125.55; 126.95; 132.74; 155.60; 157.90.

Elemento Indol –(Ind-1):

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

5 Levou-se a ebulição triptamina (3.04 g, 19.0 mmol) e ácido ftálico uréia anidrido (3.00 g, 20.2 mmol) durante 12 horas em um extrator de água. O solvente foi destilado ao vácuo e o resíduo diluído em cloruro de metileno. Mediante a adição de ciclohexano, se precipitou o produto, se extraiu o sedimento e se dessecou.

Rendimento: 4.46 g (Ind-1: 87%)

10 ^1H -NMR (DMSO- d_6): 3.03 (2 H, t); 3.85 (2 H, t); 7.04 (2 H, m); 7.18 (1 H, s); 7.34 (1 H, d); 7.54 (1 H, d); 7.83 (4 H, m); 10.83 (1 H, s).

Elemento Indol –(Ind-2):

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

15 Levou-se triptamina (192 mg/ 1.2 mmol) a THF absoluto (5 ml) e se mesclou com trietilamina (179 μL /1.3 mmol). Logo, se adicionou o ácido acético uréia anidrido (132 mg/ 1.3 mmol) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla foi concentrada ao vácuo hasta secar se. O resíduo se absorveu com éter acético e esta solução se enxaguou com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml) e com uma solução de NaCl (2 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada mediante Na_2SO_4 e
20 se concentrou ao vácuo.

Rendimento: 236 mg (Ind-2; 97%)

^1H -NMR (DMSO- d_6): 1.81 (3 H, s); 2.83 (2 H, m); 3.33 (2 H, m); 6.96 (1 H, m); 7.05 (1 H, m); 7.14 (1 H, s); 7.35 (1 H, m); 7.53 (1 H, d); 7.92 (1 H, t, NH); 10.79 (1 H, s).

25 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 22.65; 25.19; 33.11; 39.50; 111.31; 118.16; 120.84; 122.52; 127.21; 136.21; 168.99.

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

Colocou-se triptamina (192 mg/ 1.2 mmol) em THF absoluto (5 ml) e se mesclou com trietilamina (179 µL/ 1.3 mmol). Logo, se adicionou ácido acético uréia anidrido (132 mg/1.3 mmol) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla se concentrou ao vácuo hasta secar se. O resíduo foi absorvido em éter acético e esta solução se enxaguou com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml) e com uma solução de NaCl (2 x 20 ml). A fase orgânica se dessecou mediante Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo.

Rendimento: 236 mg (Ind-2; 97%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.81 (3 H, s); 2.83 (2 H, m); 3.33 (2 H, m); 6.96 (1 H, m); 7.05 (1 H, m); 7.14 (1 H, s); 7.35 (1 H, m); 7.53 (1 H, d); 7.92 (1 H, t, NH); 10.79 (1 H, 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.

Elemento Indol (Ind-4):

(5-flúor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il) ácido acético etil éster

Diluiu-se 5-fluorindolin-2,3-diona (10 mmol) em uma mescla de etanol /piridina / ácido acético (50 ml, 15:5:2), se mesclou com malonato de etil potássio (1.87 g, 11 mmol) e se esquentou segundo correspondia durante 14 horas sob reciclagem. O desenvolvimento da reação se controlou mediante cromatografia de capa delgada (eluente: etilacetato / hexano 1:1). Para recondicionar, se destilou a mescla de solventes ao vácuo. O resíduo se absorveu em etilacetato (50 ml) e extraiu por agitação com água (50 ml). Depois da separação de fases, se extraiu duas vezes a fase líquida com etilacetato (cada uma com 30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com 2N de HCl (50 ml), se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou a 20 ml a vácuo. Adicionou-se hexano a esta solução hasta que houve cristalização.

Para completar a cristalização, se esfriou a mescla durante 12 horas a 10 °C. Extraiu-se a sustância sólida e se dessecou ao vácuo (Veja se J. Garden, R.B. da Silva, A. C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412 (sobre todo a página 8406)).

Rendimento (5-flúor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético Etilester:

5 89%, *Ponto de fusão*: 133 – 135 °C

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

Sob atmosfera de argón, se diluiu (5-flúor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etilester (10 mmol) em THF absoluto (20 ml). Logo, a mescla se combinou com BH₃xTHF (40 ml, 1M de solução, 40 mmol) sob esfriamento por
10 banho Maria e se agitou a temperatura ambiente durante 14 horas. O desenvolvimento da reação se supervisou mediante cromatografia de capa delgada. Depois de concluída a reação, se agregou a solução reativa a uma mescla de etilacetato (50 ml) e H₂O (50 ml). Depois da separação de fases, a fase líquida se extraiu duas vezes com etilacetato (cada uma com 30 ml). Todas as fases
15 orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. O resíduo se filtrou com gel de sílice com etilacetato. Depois de retirar o solvente, o produto obtido se precipitou em forma de óleo suficientemente puro e se cristalizou em forma espontânea.

Rendimento: (Ind-4): 95%; *Ponto de fusão*: 47 – 50 °C.

20 Elemento Indol (Ind-5): 2-(1H-indol-3-il)etanol (Ind-5)

Comercialmente disponível como CAS 526-55-6, por exemplo, em Sigma-Aldrich.

Elemento Indol (Ind-6):

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

Sob atmosfera de argón, se adicionou 1-(trimetilsilil)propina (2.23 ml, 1.68 g, 15.0
25 mmol), 4-amino-3-iodobenzonitrilo (3.33 g, 13.65 mmol), cloruro de lítio (606 mg,

14.3 mmol) e carbonato de sódio (4.35 g, 40.95 mmol) um três outro em dimetilformamida absoluto (60 ml). A esta mescla, se agregou Pd(dppf)Cl₂ (1.116 g, 1.365 mmol), se esquentou até 100 °C a mescla reativa durante 6 horas sob exclusão de umidade e logo se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente.

5 Para recondicionar a mescla, se adicionou água (150 ml) e etilacetato (300 ml) e se agitou durante 10 minutos. Depois da separação de fases, se extraiu a fase líquida com etilacetato (3 x 100 ml). Enxaguaram-se todas as fases orgânicas com uma solução saturada de cloreto de sódio (3 x 100 ml), se dessecaram e se concentraram. O resíduo foi um óleo marrom (5.5 g) que aparte da mancha de 3-
10 metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo do isômero continha 2-metil-3-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo e DMF.

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

O desdobramento dos grupos trimetilsilil se realizou em duas etapas. A mescla de nitrilo resultante da etapa previa (5.15 g, produto bruto) se diluiu em tetrahydrofurano

15 (60 ml), se mesclou com fluoruro de tetrabutilamônio x 3 H₂O (5.58 g, 17.7 mmol) e se agitou a temperatura ambiente durante 4 horas. A mescla reativa se mesclou com água (50 ml) e se agitou durante 10 minutos. Depois da adição de dietiléter (50 ml), se separaram as fases. A fase líquida se extraiu com dietiléter (3 x 150 ml).

Todas as fases orgânicas foram dessecadas e concentradas. O resíduo foi um óleo
20 marrom (3.4 g) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (170 g): etilacetato / ciclohexano (1:10, 1600 ml), etilacetato / ciclohexano (1:4, 500 ml)].

Logo, se obteve 3-metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo em forma de substância sólida corada, com um rendimento de 60% (1.92 g) com um ponto de fusão de 128 – 131°C. Ademais, se isolou uma mescla de produtos de 3-metil-1H-indol-5-

25 carbonitrilo e 2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (264 mg) que praticamente se

encontrava em uma proporção de 1:1. O composto silil 3-metil-2-trimetilsilanil-1H-indol-5-carbonitrilo (1.9 g, 8.32 mmol) se diluiu em tetrahidrofurano (60 ml) e se esquentou durante 2 horas a uma temperatura de 60 °C. Por último, se concentrou a mescla, se combinou com água (150 ml) e se agitou durante 10 minutos. Depois da adição de dietiléter (100 ml), se separaram as fases. Se extraiu a fase líquida com dietiléter (2 x 50 ml). As fases orgânicas foram dessecadas concentradas. Obteve-se 3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (Ind-6) em forma de sustância sólida coloreada com um rendimento de 99% (1.33 g), com um ponto de fusão de 110 -112 °C.

10 Elemento Indol (Ind-7): 3-metil-5-trifluorometil-2-trimetilsilanil-1H-indol

Combinou-se 2-iodo-4-trifluormetilanilina (1.15 g, 4 mmol), trimetilsililpropina (494 mg, 0.656 ml, 4.4 mmol), cloruro de lítio (178 mg, 4.2 mmol) e carbonato de sódio (1.27 g, 12 mmol) em dimetilformamida absoluta (20 ml) sob uma atmosfera de argón. Logo, se adicionou [Pd(dppf)Cl₂ x CH₂CH₂]; 327 mg, 0.4 mmol). A mescla reativa se agitou durante 6 horas a 100 °C (temperatura do banho de óleo) e durante 18 horas a temperatura ambiente. Logo, se esfriou a mescla reativa com água geada, se mesclou com água (50 ml) etilacetato (100 ml) e se agito durante 30 minutos. Para separar o catalisador, se filtrou a mescla marrom transparente a través de celite. As fases do filtrado foram separadas. A fase líquida foi extraída com etilacetato (5 x 35 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com uma solução saturada de cloruro de sódio (3 x 35 ml), logo dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. O óleo marrom escuro obtido (1.8 g) que aparte da mancha de 3-metil-5-trifluorometil-2-trimetilsilanil-1H-indol de DMF também continha o isômero 2-metil-5-trifluorometil-3-trimetilsilanil-1H-indol, se aplicou como produto bruto para a seguinte etapa.

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

O desdobramento do grupo trimetilsilil se realizou em duas etapas. O produto bruto da etapa anterior (1.8 g, 4 mmol respeito à etapa previa) se agitou com THF (20 ml) e fluoruro de tetrabutil amônio (1.64 g, 5.5 mmol) durante 5 horas a temperatura ambiente. Logo, se acondicionou a mescla. Depois de adicionar água (20 ml), se agitou a mescla durante 15 minutos. Logo, se separaram as fases. A fase líquida se extraiu com dietiléter (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. Obteve-se 1.8 g de um óleo marrom escuro viscoso que foi separado em seus componentes mediante cromatografia [gel de sílice 60 (60 g); ciclohexano / etilacetato (15:1; 500 ml, 10:1; 500 ml)]. Obteve-se 763 mg (2.8 mmol, 70% respeito à etapa anterior) de 3-metil-5-triflúorometil-2-trimetilsilanil-1H-indol. Este foi mesclado de novo com THF (20 ml) e fluoruro de tetrabutil amônio (1, 15 g, 3.6 mmol) esquentado durante 2 horas mediante reciclagem. Depois do recondicionamento antes descrito, se obteve 550 mg (69%) de 3-metil-5-rifluorometil-1H-indol (Ind-7) em forma de sustância sólida coloreada com um ponto de fusão de 63 - 65° C.

Elemento Indol (Ind-8):

5-fluoro-3-metilindol (Ind-8)

Disponível comercialmente como CAS N° 392-13-2 como, por exemplo, Chempur.

Elemento Indol (Ind-9)^o

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

Diluiu-se 4-metoxifenilhidrazina cloridrato (3.5 g, 20 mmol) em H₂O (100 ml) e se mesclou com carbonato de sódio (2.1 g, 20 mmol). A mescla foi agitada, originando se uma solução transparente depois da precipitação temporal da base livre no lapso de uns quantos minutos. A esta mescla, se adicionou propionaldehido (0.98 g, 16.8

mmol) e etanol (5 ml como mediador da solução). A mescla foi agitada durante 14 horas a temperatura ambiente precipitando-se da solução um sedimento oleoso. Para recondicionar, se extraiu a mescla com etilacetato (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas mediante MgSO_4 e logo concentradas no vaporizador giratório até secar-se. O resíduo marrom obtido (3.2 g) se diluiu sem mais depuração em DMF (20 ml), se esquentou a 110°C (temperatura do banho) e se mesclou com ácido sulfúrico ao 12% (10 ml). Observou-se uma descoloração imediata. Para completar a reação, se agitou a mescla 3 horas mais a 110°C e logo se deixou repousar toda a noite a temperatura ambiente. Para recondicionar, se adicionou gel (100 g) à solução de reação. A mescla líquida originada se extraiu com etilacetato (4 x 20 ml) e se dessecaram todas as fases orgânicas com MgSO_4 . O resíduo (3.3 g) obtido depois da evaporação do solvente se depurou mediante cromatografia [gel de sílice 60 (100 g); ciclohexano / EtOAc 4:1 (300 ml)]. De este modo, se obteve 5-metoxi-3-metil-1H-indol (Ind-9) em forma de substância sólida pegajosa com um rendimento de 2.3 g (85%).

Elemento Indol (Ind-10):

3-metil-1H-indol (Ind. 10)

Disponível comercialmente como CAS Nº 83-34-1 como por exemplo Sigma Aldrich.

Elemento Indol (Ind-11):

3-ciclopropil-2-trimetilsilanil-1H-indol

Sob atmosfera de (argón, se adicionou ciclopropiletinil) trimetilsilan (1.38 g, 10.0 mmol), 2-iodoanilina (1.94 g, 9.1 mmol), cloruro de lítio (404 mg, 9.54 mmol) e carbonato de sódio (2.9 g, 27.3 mmol) um frasco outro em dimetilformamida absoluta (40 ml). A esta mescla se agregou $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (744 mg, 0.91 mmol). Esquentou-se a mescla reativa durante 6 horas sob exclusão de umidade a 100°C e logo se agitou

durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar a mescla, se adicionou água (100 ml) e etilacetato (200 ml). Logo, se agitou durante 10 minutos. A mescla se filtrou a través de celite. Depois da separação de fases, se extraiu a fase líquida com etilacetato (3 x 70 ml). Todas as fases foram enxaguadas com uma
5 solução saturada de cloruro de sódio (3 x 70 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi um óleo marrom (3.6 g) que seguia contendo a mancha dos produtos derivados e de dimetilformamida. Depois da depuração cromatográfica [gel de sílice 60 (120 g); etilacetato / ciclohexano 1:20 (700 ml)], se obteve 3-ciclopropil-2-trimetilsilanil-1H-indol em forma de sustância sólida coloreada, com um
10 rendimento de 75% (1.56 g) com um ponto de fusão de 78 -81 °C.

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

Se diluiu 3-ciclopropil-2-trimetilsilanil-1H-indol (1.56 g, 6.8 mmol) em tetrahidrofurano (40 ml), se mesclou com fluoruro de tetrabutyl amônio x 3 H₂O (2.79 g, 8.84 mmol) e se agitou durante 2 horas a uma temperatura de 70 °C. Concentrou-se a mescla
15 reativa, se mesclou com água (90 ml) e dietiléter (70 ml) e se agitou durante 10 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida se extraiu com dietiléter (2 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. Isolou-se Ind-11 em forma de óleo marrom com um rendimento de 99% (1.04 g).

Elemento Indol (Ind-12):

(3-ciclohexilprop-1-inil) trimetilsilan

Mesclou-se prop-2-inilciclohexano (5.00 g, 40.9 mmol) em tetrahidrofurano (60 ml) a uma temperatura de -25 °C e se pipetou n-butil lítio (17.2 ml, 43.0 mmol; 2.5 M em hexano). A temperatura se manteve a -15 a -20° (aprox. 5 minutos). Se agitou a
25 mescla reativa a 0 a - 5 °C durante 30 minutos. Logo, se pipetou a uma temperatura

de 0 a -5 °C trietilclorosilano (6.6 g, 43.8 mmol) (aprox. 5 minutos) e logo se seguiu agitando durante toda a noite a temperatura ambiente. A solução reativa se concentrou ol vácuo e o resíduo se mesclou com água (50 ml). A mescla foi extraída com ciclohexano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sultato de sódio. Os componentes líquidos foram completamente separados ao vácuo. Obteve-se (3-ciclohexilprop-1-inil) trimetilsilan em forma de óleo amarelo (9.61 g, 99%).

3-ciclohexilmetil-2-trimetilsilanil-1H-indol

Enxaguou-se 2-eodoanilina (5.48 g, 25.02 mmol), (3-ciclohexilprop-1-inil) trietilsilano (6.50 g, 27.45 mmol), cloruro de lítio (1.11 g, 26.19 mmol) e carbonato de sódio (7.95 g, 75.01 mmol) em dimetilformamida (absoluto, 70 ml) em uma atmosfera de argón. Logo, se colocou o catalisador [Pd(dppf)Cl₂ x CH₂CH₂], 2.05 g, 2.51 mmol). A solução foi agitada por 6 horas a uma temperatura de 100 – 106 °C. Na mescla reativa negra que se esfriou a temperatura ambiente se colocou um trás outra água (300 ml) e etilacetato (150 ml). Depois de agitar durante uma hora, se filtrou a mescla a través de celite. As fases foram separadas. A fase líquida se extraiu com etilacetato (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Depois da filtração, se retiraram por completo os componentes líquidos ao vácuo. O resíduo se separou mediante cromatografia (10.8 g, óleo marrom) [gel de sílice 60 (300 g); ciclohexano / etilacetato 20:1 (1050 ml), ciclohexano / etilacetato 10:1 (500 ml), ciclohexano / etilacetato 3:1 (750 ml)]. Isolar-se 3-ciclohexilmetil-2-trimetilsilanil-1H-indol em forma de óleo marrom (5.79 g, 71%).

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

A uma solução de 2-ciclohexilmetil-2-trimetilsilanil-1H-indol (5.70 g, 17.40 mmol) em MeOH (106 ml) se adicionou 5N de ácido clorídrico (20 ml, 100 mmol). A mescla

reativa foi agitada durante toda a noite a temperatura ambiente. Destilou-se o metanol, se extraiu o resíduo líquido com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Depois de filtração, se retiro por completo os componentes líquidos ao vácuo. O resíduo sólido (sustância sólida marrom, 4.50 g) se recristaliza a partir de hexano (15 ml). Obteve-se 2.70 g (73%) de 3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12) (*Ponto de Fusão*: 71 - 73°C).

Elemento Indol (Ind-13):

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

Concentrou se 2-eodoanilina (4.65 g, 21.2 mmol), trimetil (pent-1-inil) silano (3.27 g, 23.3 mmol), cloreto de lítio (0.96 g, 22,6 mmol) e carbonato de sódio (6.75 g, 63.7 mmol em dimetilformamida (absoluto, 64 ml) em uma atmosfera de argón. Logo, se adicionou o catalisador [Pd(dppf)Cl₂ x CH₂CH₂], 1.78 g, 2.2 mmol). A solução se agitou durante 7 horas a uma temperatura de 105 - 112 °C (temperatura de banho de óleo). Na mescla reativa negra que se esfriou a temperatura ambiente se adicionou um três outra água (200 ml) e etilacetato (200 ml). Depois de agitar durante uma hora, se filtrou a mescla a través de celite. As fases foram separadas. A fase orgânica se enxaguou com uma solução de ácido cítrico aos 10% (100 ml) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml). A fase orgânica se dessecou com sulfato de sódio. Depois da filtração, se retiraram por completo os componentes líquidos ao vácuo. O resíduo (7.03 g, óleo marrom) se separou mediante cromatografia [gel de sílice 60 (150 g); ciclohexano / triclorometano 10:1 (550 ml), ciclohexano / triclorometano 5:1 (1650 ml)]. Isolou-se 2.35 g (50%) de 3-propil-2-trimetilsilanil-1H-indol em forma de óleo marrom (impuro).

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

Diluiu-se 3-propil-2-trimetilsilanil-1H-indol (3.76 g, 16.25 mmol) em MeOH (70 ml) e se adicionou 2N de ácido clorídrico (45 ml, 90 mmol). A mescla reativa se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Destilou-se metanol e se extraiu o resíduo líquido com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram
5 dessecadas com sulfato de sódio. Depois de filtrar, se retiraram por completo ao vácuo os componentes voláteis. Obteve-se 2.66 g (100%) de 3-propil-1H-indol (Ind-13) em forma de óleo marrom.

Elemento Indol (Ind-14):

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

10 Diluiu-se o indol (5.58 g, 50 mmol) e a 4-vinil piridina (5.80 g, 55 mmol) em ácido acético (25 ml). A mescla reativa foi levada a ebulição durante 6 horas sob reciclagem. Para recondicionar, se destilou o ácido acético glacial. Logo, se completou a mescla com uma solução saturada de NaHCO_3 (75 ml) e água (15 ml). A mescla foi extraída com etilacetato (1 x 100 ml, 3 x 15 ml). (O óleo indissolúvel
15 que ficou entre uma fase e outra unicamente continha impurezas polar). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e logo se evaporou. O resíduo foi duas vezes recristalizado a partir de etilacetato (usando cada vez 30 ml). Obteve-se o produto Ind-14 em forma de sustância sólida amarela cara com um rendimento de 7.06 g (31.8 mmol, 63%; Ponto de fusão: 154 -158 °C).

20 Elemento Indol (Ind-15):

3-(1H-indol-3-il)ácido propanoico cianometilester

Diluiu-se 3-(1H-indol-3-il)ácido propanoico (5 g, 26 mmol) em acetato (50 ml) e se mesclou um trás outro com carbonato de cézio (4.2 g, 13.0 mmol), cloroacetoneitrilo (1.8 ml, 28.6 mmol) e ioduro de sódio (20 mg). Depois de um tempo de reação de 3
25 dias a temperatura ambiente sob exclusão de umidade, se retiraram os resíduos

sólidos mediante filtração e se concentrou o filtrado. Logo, se obteve o produto bruto do éster só em um rendimento de 3.6 g. o filtrado foi absorvido varias vezes em acetona (25 ml) e para uma melhor solubilidade do sal de cézio formada como produto derivado, se adicionou DMF (25 ml). A esta solução, se adicionou resíduo
5 antes separado, cloroacetonitrilo (1.8 ml, 18.6 mmol) ioduro de potássio (20 mg). A mescla reativa foi agitada durante 3 horas a 60 °C e durante 16 horas a temperatura ambiente, com exclusão de água. Os resíduos sólidos foram separados mediante filtração e o filtrado foi concentrado. Pode obter se outro produto bruto do Ester que seguia contendo DMF. Ambos os produtos brutos foram concentrados e depurados
10 mediante cromatografia em gel de sílice com etilacetato / ciclohexano (1:3). O éster cianometil desejado se obteve como composto coloreado com um ponto de fusão de 72°C, com um rendimento de 91% (5.36 g).

3-(indol-3-il)propionasa-uréiamida

Adicionou-se o ester cianometil asó obtido (5.1 g, 22.3 mmol) em tetrahidrofurano
15 (100 ml) agitando constantemente a uma solução de amoníaco aos 25% (125 ml) e se agitou durante 20 horas a temperatura ambiente. Depois de este tempo de reação, a transformação foi completa. A mescla se recondicionou mediante separação de fases e extração da fase líquida com tetrahidrofurano (2 x 30 ml). As fases orgânicas foram enxaguadas, dessecadas e concentradas. O resíduo foi
20 enxaguado com água (3 x 10 ml) e dietiléter (3 x 10 ml) e dessecado. A amida desejada ficou como sustância sólida branca com um rendimento de 76% (3.2 g) com um ponto de fusão de 140°C.

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

Sob atmosfera de argón, se agregou por partes anidrido de litioaluminio (1.42 g, 34
25 mmol) sempre agitando a THF absoluto (70 ml). Adicionou-se uma solução de a

amida assim obtida (3.2 g, 17 mmol) em THF (60 ml) sempre agitando no lapso de 30 minutos a 60 °C à suspensão de LiAlH_4 . Depois de um tempo de reação de 12 horas a 60 °C sob atmosfera de argón se combinou a mescla com THF (30 ml) e se adicionou lentamente água (35 ml) sob congelamento. Os compostos de alumínio assim obtidos foram separados mediante filtração e enxaguados com THF (3 x 10 ml). O filtrado foi concentrado até que se precipitou um óleo. Depois de adicionar água (30 ml), se extraiu a amina com etilacetato (3 x 40 ml), se enxaguou o extrato e se enxaguou com água (40 ml). Depois de dessecar e concentrar a fase orgânica, se obteve 3-(indol-3-il)propilamina (Ind-15) em forma de sustância sólida incolor com um rendimento de 94% (2.77 g) com um ponto de fusão de 65 °C.

Elemento Indol (Ind-16):

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

Levou-se LiAlH_4 (1.21 mg, 31.71 mmol) a THF seco (50 ml). À suspensão se pipetou uma solução de ácido 3-indolpropionico (2.5 g, 13.21 mmol) em THF seco (80 ml) em o lapso de 30 minutos. Logo, se esquentou a mescla reativa durante 3 horas sob reciclagem, logo se agitou durante 18? A temperatura ambiente. Por último, se adicionou H_2O (60 ml), logo uma mescla de H_2SO_4 concentrado (10 ml) e H_2O (30 ml). A mescla foi agitada durante 20 minutos e finalmente mesclada com éter (50 ml). A fase orgânica foi retirada e a fase líquida foi extraída com éter (3 x 40 ml). Todos os extratos etéreos foram dessecados com Na_2CO_4 e concentrados em um vaporizador giratório hasta secar se depois de filtrar o agente secador. Se obteve 3-(1H-indol-3-il)propanol en forma de óleo viscoso (2.28 g, 99%).

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

Se levou 3-(1H-indol-3-il)propanol (1.75 g, 10 mmol) a THF seco (30 ml) e se mesclou a temperatura ambiente primeiro com hexametildisilazan (10 ml, 47 mmol)

seguido por trietilclorosilano (2 ml, 15.7 mmol). Se agitou durante 20 horas a temperatura ambiente, logo se retirou o solvente no vaporizador giratório e se basificou resíduo com uma solução saturada de NaHCO_3 . A solução líquida se extraiu com éter (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas se enxaguaram com H_2O (2 x 5 20 ml) e se dessecaram com Na_2SO_4 . Al retirar o solvente com o vaporizador giratório se obteve 3-(3-trimetilsilaniloxipropil)-1H-indol (2.46 g 100%, ponto de fusão: 34 – 38 °C) como sustância sólida cristalina.

Elemento Indol (Ind-18):

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

10 Se levou a ebulição uma solução de triptamina (3.04 g, 19.0 mmol) e anidrido de ácido ftálico uréia (3.0 g, 20.2 mmol) em toluol (300 ml) durante 12 horas sob reciclagem no vaporizador de água. O solvente foi retirado ao vácuo e o resíduo de diclorometano / ciclohexano se recristalizou. *Rendimento: 4.46 g (81%).*

Elemento Indol (Ind-19):

15 1-(2-(5-flúor-1H-indol-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol (Ind-19)

Levou-se a ebulição uma solução de 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (7.26 g, 30 mmol), benzo-imidazol (3.54 g, 30 mmol) e etil-diisopropilamina (5.1 ml, 30 mmol) en cloroformo absoluto (80 ml) durante 20 horas sob reciclagem. Logo, se enxaguou duas vezes a solução reativa com água, se dessecou com Na_2SO_4 , se concentrou ao 20 vácuo e o resíduo remanente se enxaguou mediante cromatografia instantânea com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1).

Na água, se precipitou uma sustância sólida insolúvel que foi absorvida e também purificada com uma coluna de gel de sílice. Neste caso, se tratou do produto desejado.

25 *Rendimento: 2.95 g (35%)*

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.21 (2 H, t); 4.51 (2 H, t); 6.90 (1 H, m); 7.21 (5 H, m); 7.62 (1 H, d); 8.09 (1 H, s); 10.95 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-20):

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

- 5 Diluiu-se piperidin (3.52 g, 4.08 ml, 41.3 mmol) em dioxano absoluto (100 ml), se mesclou a temperatura ambiente com 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (5.00 g, 20.7 mmol) e se agitou durante 16 horas a 70°C. A solução foi concentrada, absorvida em CHCl₃ (150 ml) e enxaguada com água (2 x 50 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada ao vácuo. O resíduo obtido foi depurado
- 10 mediante cromatografia instantânea com 200 g de gel de sílice e ácido acético glacial / etanol (9:1 – 1:2).

Rendimento: 3.80 g (75%), substância sólida incolor

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.43 (2 H, m); 1.59 (4 H, m); 2.67 (6 H, m); 2.92 (2 H, t); 6.89 (1 H, m); 7.24 (1 H, s); 7.31 (2 H, m); 11.05 (1 H, s).

- 15 Elemento Indol (Ind-21):

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

- Adicionou-se a uma solução de 3-(2-bromo-etil)-indol (5.00 g, 22.31 mmol) em cloroformo seco (25 ml) piperidina (11.2 ml, 113 mmol) a temperatura ambiente e logo se esquentou até ebulição a mescla durante 5 horas. Depois de esfriar se, se
- 20 extraiu a fase orgânica com ácido sulfúrico diluído (2 x 50 ml).

A fase líquida se alcalinizou com 5N de NaOH sob congelamento se extraiu com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo. Para seguir depurando, o resíduo de toluol (100 ml) foi recristalizado.

Rendimento: 2.00 g (40%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.38 (2 H, m); 1.52 (4 H, m); 2.42 (4 H, m); 2.55 (2 H, t); 3.31 (1 H, t); 7.03 (3 H, m); 7.31 (1 H, d); 10.73 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-22):

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

- 5 Levou-se a ebulição uma solução de 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (7.26 g, 30 mmol), 1,2,3-triazol (2.07 g, 30 mmol) e etil-diisopropilamina (5.1 ml, 30 mmol) em cloroformo absoluto (70 ml) durante 24 horas sob reciclagem. Logo, se enxaguou duas vezes a solução reativa com água, se dessecou com Na₂SO₄, se concentrou ao vácuo e se enxaguou o resíduo sobranete mediante cromatografia instantânea com
- 10 EE / ciclohexano (1:1 – 4:1).

Rendimento: 2.35 g (34%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.24 (2 H, m); 4.64 (2 H, t); 6.89 (1 H, m); 7.12 (1 H, s); 7.30 (2 H, m); 7.67 (1 H, s); 8.07 (1 H, s); 10.96 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-26):

- 15 (4-flúor-3-metoxifenil)cloridrato de hidrazina

Todos os passos de trabalho se realizaram a 0 °C. Adicionou-se 4-flúor-3-metoxi-anilina (4.92 g, 34.8 mmol) agitando em ácido clorídrico concentrado (30 ml). Depois de 10 minutos, se pipetou a suspensão uma solução líquida de nitrito de sódio (10 ml, 2.41 g, 34.8 mmol). Al cabo de 10 minutos se adicionou uma solução de (II)-

20 cloruro de estanho (10 ml, 13.6 g, 73 mmol) em ácido clorídrico concentrado. Depois de formado um sedimento amarelo, se adicionou mais ácido clorídrico concentrado (30 ml). O sedimento foi filtrado, enxaguado com ácido clorídrico e dessecado ao vácuo mediante a adição reiterada de toluol.

Rendimento: 9.81 g (146%), sustância sólida incolor. *Ponto de fusão:* 123 -127 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 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, 1 H), 8.20 (s, 1H), 10.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): 55.9; 101.9; 106.3; 115.7 ($J = 19$ Hz); 142.5; 146.2; 147.2 ($J = 237$ Hz); 147.3.

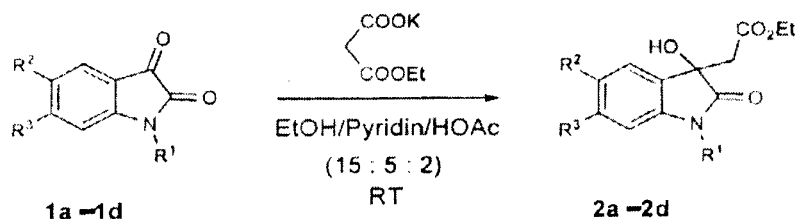
5 2-(5-flúor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol (Ind-26)

Pipetou-se a uma solução de (4-flúor-3-metoxifenil) cloridrato hidrazina [1.00 g, 3.46 mmol (com referencia a uma pureza do educto de 68%)] em acetonitrilo (30 ml) e ácido sulfúrico líquido aos 4% (30 ml), a temperatura ambiente, uma solução de dihidrofurano (242 mg, 3.46 mmol) em acetonitrilo (10 ml). Logo, se elevou a temperatura a 80°C e se agitou a mescla reativa durante 2 horas a esta temperatura. Logo, se esfriou a temperatura ambiente e se extraiu ao vácuo o solvente. O resíduo se mesclou com uma solução de carbonato de sódio hidrogeno e se extraiu com etilacetato (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas se dessecaram com sulfato de sódio e se concentraram ao vácuo.

15 *Rendimento*: 570 mg (78%)

Elemento Indol (Ind-27 e 28):

(3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil éster (Veja se J. Garden, R. B. da Silva, A. C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412 (especialmente a Página 8406))



20

Tábua 1

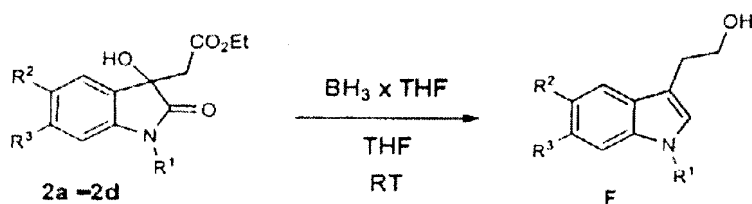
Produto

Tempo de Rendimento

		reação	Ponto de fusão
2 ^a	R1 = H, R2 = Br, R3 = H, (5-bromo-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil ester	15 h	80% 168-170 °C
2b	R1 = H, R2 = F, R3 = H, (5-flúor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil ester	14 h	89% 133-135 °C
2c	R1 = Me, R2 = H, R3 = H, (3-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil ester	36 h	73% 97-98 °C
2d	R1 = H, R2 = NO ₂ , R3 = H, (3-hidroxi-5-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil ester	26 h	86% 194-197 °C

Se diluiu a respectiva isatina **1a-1d** (10 mmol) em uma mescla de etanol / piridina / ácido acético (50 ml, 15:5:2), se mesclou com malonato de etil potássio (1.87 g, 11 mmol) e se esquentou segundo correspondia os tempos indicados na tábua sob reciclagem. Controlou se o desenvolvimento da reação mediante cromatografia de cada delgada (eluente: etilacetato / hexano 1:1). Para recondicionar, se destilou a mescla de diluente ao vácuo. O resíduo foi absorvido em etilacetato (50 ml) e extraído por agitação com água (50 ml). Depois de separar as fases, se extraiu duas vezes a fase líquida com etilacetato (usando 30 ml cada vez). Todas as fases orgânicas se enxaguaram com 2N de HCl (50 ml), se dessecaram com Na₂SO₄ e se concentraram ao vácuo a 20 ml. Se adicionou hexano na solução hasta obter a cristalização do respectivo (3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil ester (2a-2d). Para completar a cristalização, se esfriou a mescla durante 12 horas a 10 °C. A sustância sólida se extraiu e se dessecou ao vácuo.

(1H-indol-3-il) etanol



Tábua 2:

	Produto	Tempo de reação	Rendimento
			Ponto de fusão
5-	R1 = H, R2 = Br, R3 = H,	12 h	75%
bromo	2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanol		78-79 °C
triptofano			
I	R1 = H, R2 = F, R3 = H,	14 h	95
	2-(5-flúor-1H-indol-3-il)etanol		47-50 °C
	R1 = Me, R2 = H, R3 = H,	20 h	98%
	2-(1-metil-1H-indol-3-il)etanol		Óleo
Ind-27	R1 = H, R2 = NO ₂ , R3 = H,	24 h	70%
	2-(5-nitro-1H-indol-3-il)etanol		78-81 °C

** Depuração mediante cromatografia em coluna, gel de sílice; eluinte: etilacetato / ciclohexano (1:4)

- 5 O produto aldol 2a-2d (10 mmol) se diluiu sob uma atmosfera de argón em THF absoluto (20 ml). Logo, a mescla se combinou sob esfriamento por banho de água com BH₃xTHF (40 ml, 1M de solução, 40 mmol) e se agitou a temperatura ambiente segundo correspondia os tempos indicados na tábua. O desenvolvimento da reação se supervisou mediante cromatografia de capa delgada. Depois de concluída a
- 10 reação, se adicionou a solução reativa a uma mescla de etilacetato (50 ml) e H₂O

(50 ml). Depois da separação de fases, a fase líquida se extraiu duas vezes com etilacetato (usando 30 ml cada vez). Todas as fases orgânicas foram, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. O resíduo foi filtrado com etilacetato usando gel de sílice. O produto obtido depois de retirar o solvente se mostrou como óleo
5 suficientemente limpo e, geralmente, se cristalizou em forma espontânea. Quando foi necessário, se realizou uma depuração mediante cromatografia em coluna usando gel de sílice com os eluintes indicados na tabua.

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

Suspendeu-se 5-bromotriptofol (1.05 g, 4.39 mmol; veja se Tabuas 1 e 2) e ácido
10 piridin-4--boron (10 mg, 6.59 mmol) em tetrahidrofurano (65 ml) e se mesclou com uma solução de Na_2CO_3 (4.65 g, 43.9 mmol em 44 ml de H_2O). Logo, se adicionou dicloridrato de bistrifetilfosfinpaladio (456.2 mg, 0.65 mmol). Levou-se a ebulição a mescla reativa transparente obtida ao calor sempre agitando a 65 °C durante 14 horas. Observou-se o desenvolvimento da reação mediante cromatografia de capa
15 delgada. Para recondicionar, se filtrou a solução reativa. O filtrado foi bifásico. A fase orgânica foi separada. O solvente foi destilado em um vaporizador giratório. O resíduo viscoso se depurou mediante cromatografia instantânea [gel de sílice 60 (45 g); eluinte: EtOAc (800 ml)].

Rendimento: 282 mg (27%), Ind-28, sustância sólida amarela; *Ponto de fusão:* 169 -
20 171 °C.

Elemento Indol (Ind-31):

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

A uma solução de hidrato clórico (11 g, 0.066 mol) e sulfato de sódio (70 g) em água (240 ml) se adicionou uma suspensão de 3,5-dicloroanilina (10 g, 0.0617 mol) em
25 água (40 ml) e ácido clorídrico aos 37% (5,3 ml, 0.066 mol). A esta mescla se

agregou uma solução de cloridrato de hidroxilmina (13.5 g, 0.195 mol) em água (60 ml). A mescla reativa se levou a ebulição durante 1 hora sob reciclagem originando se uma solução reativa transparente da que resultou um produto reativo já com o calor. A mescla foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente e se obteve a
5 ótima desejada em forma de sustância sólida amarela depois de filtração e enxágüe com água (3 x 50 ml) com um rendimento de 84% (12.1 g) com um ponto de fusão de 179 °C.

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

A N-(3,5 diclorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida (12.1 g, 0.052 mol) assim obtida foi
10 adicionada no lapso de 15 minutos a 50 -75 °C em ácido sulfúrico aos 96% (56 ml). Logo, se esquentou a mescla reativa durante 15 minutos agitando a 90 °C. Logo de esfriar se, a mescla se verteu lentamente sobre gel (500 g). A sustância sólida resultante foi extraída depois de 30 minutos. A isatina desejada foi isolada em um rendimento de 81% (9.12 g) como sustância sólida de cor alaranjada. Não se pode
15 determinar o ponto de fusão.

(4,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etilester

Se mesclou uma solução de 4,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona (4.5 g, 20.8 mmol) em uma mescla de etanol / piridina / ácido acético [(15:5:2), 100 ml] com ácido malônico – monoetilester - sal de potássio (3.9 g, 22.88 mmol) e se levou a ebulição durante 7
20 horas sob reciclagem. A mescla reativa foi concentrada, absorvida em etilacetato (50 ml) e enxaguada com água (50 ml). A fase líquida se extraiu com etilacetato (2 x 30 ml). A fase orgânica foi depurada e enxaguada com 2N de ácido clorídrico (50 ml), dessecada concentrada. Obteve-se ou hidroxiester desejado como óleo amarelo, com um rendimento de 82% (5.19 g).

25 2-(4,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanol (Ind-31)

A solução assim preparada (4,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etil ester (5.19 g, 17.0 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se mesclou em um banho geado no lapso de 20 minutos com uma solução de 1M de borano / THF (68 ml, 68 mmol). A solução reativa se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente e para recondicionar se adicionou, sempre sob agitação, uma mescla de etilacetato (100 ml) e água (100 ml). As fases foram separadas e se extraiu a fase líquida com etilacetato (2 x 50 ml). As fases orgânicas foram purificadas, dessecadas e concentradas. O resíduo foi varias vezes absorvido em uma mescla de água (50 ml) e etilacetato (50 ml). As fases orgânicas foram lavadas com água (3 x 50 ml), dessecadas e concentradas. Então, se obteve o elemento indol bruto Ind-31 em forma de óleo amarelo (3.74 g). Com uma depuração cromatográfica [gel de sílice G (120 g); etilacetato / ciclohexano 1:2 (3.5 l)] se obteve 2-(4,6-dicloro-1H-indol-il)etanol como óleo coloreado, com um rendimento de 69% (2.4 g).

Elemento Indol (Ind-36):

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

Diluiu-se pirrolidina (2.94 g, 3.4 ml, 41.3 mmol) em dioxano absoluto (100 ml), se mesclou a temperatura ambiente com 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (5.00 g, 20.7 mmol) e se agitou durante 8 horas a 70 °C. A solução foi concentrada, absorvida em CHCl_3 (150 ml) e enxaguada com água (2 x 50 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada ao vácuo. O resíduo obtido foi depurado mediante cromatografia instantânea com 500 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (20:1 – 9:1 – 4:1). Recém com o metanol se obteve um sal do composto que finalmente pode ser liberado mediante agitação com 2N de NaOH e CHCl_3 . As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CHCl_3 e todas as

fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas ao vácuo.

De fato, o cloroformo empregado estava contaminado com HCl.

Rendimento: 3.27 g (Ind-36, 68%); substância sólida incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.72 (4 H, m); 2.62 (4 H, m); 2.83 (4 H, m); 6.89 (1 H, m); 7.25
5 (3 H, m); 10.93 (1 H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) 23.05; 23.90; 53.39; 56.07; 102.25; 124.68; 127.29; 132.84;
155.46; 157.75.

Elemento Indol (Ind-28):

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

10 Agitou-se uma solução 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (7.26 g, 30 mmol), pirazol
(2.04 g, 30 mmol) e etil-diisopropilamina (5.1 ml, 30 mmol) em cloroformo absoluto
(80 ml) durante 12 horas a 90 °C. Logo, se enxaguou duas vezes a solução reativa
com água, se dessecou com Na_2SO_4 , se concentrou ao vácuo e o resíduo
remanente se recombinau mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH
15 (20:1).

Rendimento: 1.91 g (Ind-38, 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.16 (2 H, t); 4.35 (2 H, t); 6.17 (1 H, s); 6.86 (1 H, m); 7.24 (3
H, d); 7.44 (1 H, s); 7.64 (1 H, s); 10.93 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-39):

20 3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol (Ind-39)

Agitou-se uma solução 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (4.84 g, 20 mmol), imidazol
(1.36 g, 20 mmol) e etil-diisopropilamina (3.4 ml, 20 mmol) em dioxano absoluto (50
ml) durante 8 horas a 90 °C hasta que segundo a cromatografia de capa delgada já
não houve nenhum educto. Logo, se retirou ao vácuo o solvente, se mesclou o
25 resíduo com CHCl_3 (100 ml) e se enxaguou duas vezes a fase orgânica com água.

A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 , concentrada ao vácuo e o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (9:1).

Rendimento: 1.29 g (Ind-39, 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.10 (2 H, t); 4.20 (2 H, t); 6.90 (2 H, m); 7.12 (1 H, s); 7.20 (1 H, s); 7.33 (2 H, m); 7.55 (1 H, s); 10.9 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-40):

1-(2-(5-flúor-1H-indol-3-il)etil)-1H-benzol[d]imidazol (Ind-40)

Se levou a ebulição uma solução de 3-(2-bromo-etil)-5-flúor-1H-indol (7.26 mg, 30 mmol), benzo-imidazol (3.54 g, 30 mmol) e etil-diisopropilamina (5.1 ml, 30 mmol) em cloroformo absoluto (80 ml) durante 20 horas sob reciclagem. Logo, se enxaguou duas vezes a solução reativa com água, se dessecou com Na_2SO_4 , se concentrou ao vácuo e o resíduo remanente se depurou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (50:1).

Na água, se precipitou uma sustância sólida indissolúvel que foi extraída e também enxaguada mediante uma coluna de gel de sílice. Então, se obteve o produto desejado. *Rendimento:* 2.95 g (35%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.21 (2 H, t); 4.51 (2 H, t); 6.90 (2 H, m); 7.21 (5 H, m); 7.21 (5 H, m); 7.62 (1 H, d); 8.09 (1 H, s); 10.95 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-43):

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

Sob uma atmosfera de argón, se combinou 2-eodo-4-trifluormetoxianilina (1, 2.42 g, 8 mmol), trimetilsililpropina (2, 988 mg, 1.31 ml, 8.8 mmol), cloruro de lítio (356 mg, 8.4 mmol) e carbonato de sódio (2.54 g, 24 mmol) em dimetilformamida absoluto (20 ml). Logo, se adicionou o catalisador ($[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2]$; 654 mg, 0.8 mmol).

A mescla reativa foi agitada durante 6 horas a 100 °C (temperatura do banho de

óleo) e 18 horas a temperatura ambiente. Logo, se esfriou a mescla reativa com água geada, se mesclou com água (100 ml) e etilacetato (200 ml) e se agitou durante 30 minutos. Para separar o catalisador, se filtrou a mescla marrom escura a través de corte. Separaram-se as fases de filtrado. A fase líquida foi extraída com etilacetato (5 x 35 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com uma solução saturada de cloruro de sódio (3 x 35 ml), logo dessecadas com sulfato de cloro, filtradas e concentradas ao vácuo. O óleo marrom escuro obtido (2.95 g) que aparte de 3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol também continha o isômero 2-metil-5-(trifluorometoxi)-3-(trimetilsilil)-1H-indol, se usou como produto bruto para a seguinte etapa.

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

O desdobramento do grupo trimetilsilil se realizou em duas etapas. O produto bruto de os compostos silil (3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol e 2-metil-5-(trifluorometoxi)-3-(trimetilsilil)-1H-indol (2.95 g, 8 mmol, respeito à etapa anterior) se agitou com THF (40 ml) e fluoruro de tetrabutilamônio (3.28 g, 11 mmol) durante 4 horas a temperatura ambiente. Logo, se recondicionou a mescla. Depois de adicionou água (40 ml), se adicionou a mescla durante 15 minutos. Logo, se separaram as fases. A fase líquida se extraiu com dietiléter (3 x 60 ml). Todas as fases frias foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. Se obteve um óleo marrom caro pastoso que foi separado em seus componentes mediante cromatografia [gel de sílice 60 (100 g); ciclohexano / etilacetato (15:1:1000 ml; 10:1:400 ml)]. Se obteve 1.44 g (5 mmol, 63% com respeito à etapa anterior) de 3-metil-5-trifluorometoxi-2-trimetilsilanil-1H-indol puro. Este tornou se a mesclar com THF (30 ml) e fluoruro de tetrabutilamônio (2.05 g, 6.5 mmol) e se esquentou durante 2 horas sob reciclagem. Depois do

recondicionamento antes mencionado, se obteve 1,018 g (59% respeito à primeira etapa) 3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol (Ind-43) em forma de óleo marrom.

Elemento Indol (Ind-47):

Metil-2-(1H-indol-3-il)acetato (Ind-47)

5 *Disponível comercialmente como CAS Nº 1912-33-0 como, por exemplo, donde Fluka.*

Elemento Indol (Ind-49):

3-hidroxi-3-piridin-2-il-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

Esquentou-se uma mescla de isatina (12.0 g, 82 mmol) e 2-picolina (25.1 g, 24 ml, 10 0.27 mol) durante 5 horas sob reciclagem. Logo, a mescla reativa foi concentrada ao vácuo, se mesclou o resíduo varias vezes com toluol e se volveu a concentrar ao vácuo. A 2-picolina remanente se destilou mediante destilação em tubo de boas a 60 °C. o resíduo se mesclou com cloroformo (100 ml) e 1M de ácido clorídrico (80 ml), se separou a fase líquida e se mesclou de novo a fase de cloroformo com 1M de 15 ácido clorídrico (40 ml) e se extraiu. O pH de todas as fases líquidas ácidas foi ajustado a 10 com uma solução de amônio aos 25% o produto precipitado foi filtrado, enxaguado com água e dessecado a 100 °C. *Rendimento: 21.0 g (100%),* sustância sólida amarela; *Ponto de fusão: 165-170 °C*

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.17 (d, 1H, J = 13.0 Hz); 3.30 (d, 1 H, J = 13.1 Hz); 6.29 (s, 20 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 e 1.4 Hz); 8.29 (d, 1H, J = 4.3 Hz); 10.13 (s, 1H)

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

Mesclou-se uma solução de 3-hidroxi-3-piridin-2-ilmetil-1,3-dihidroindol-2-ona (4.80 g, 20 mmol) em tetrahidrofurano anidro (250 ml) com 2M de uma solução do 25 complexo borano – dimetilsulfuro (20 ml, 40 mmol) e se agitou durante toda a noite a

temperatura ambiente. A mescla reativa foi mesclada cuidadosamente com metanol (10 ml) e concentrada ao vácuo. O resíduo foi mesclado varias vezes com metanol e cada vez foi concentrado ao vácuo e absorvido em 1 N de ácido clorídrico (40 ml). A suspensão líquida foi extraída com etilacetato (2 x 40 ml). O pH de a fase líquida
 5 foi ajustado a 10 com uma solução saturada de carbonato de potássio que foi extraído com etilacetato (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo. O produto bruto (4.0 g) foi purificado mediante cromatografia instantânea (400 g, 20 x 7.6 cm) com etilacetato / ciclohexano (2:1) e logo com cloroformo.

10 *Rendimento* (Ind-49): 2.00 g (48%), sustância sólida roxa; *Ponto de fusão*: 80-82 °C
¹H-NMR (DMSO-d₆): 4.18 (s, 2H); 6.92 (ddd, 1 H, J = 8.0, 7.0 e 1.1 Hz); 7.05 (ddd, 1H J = 8.2, 7.1 e 1.2 Hz); 7.15 (m, 1H); 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.34 (dt, 1H, J = 8.1 e 0.9 Hz); 7.45 (br d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.64 (dt, 1H, J = 7.7 e 1.9 Hz); 8.47 (ddd, 1H, J = 4.9, 1.8 e 0.9 Hz); 10.86 (s, 1H)

15 Elemento de Indol (Ind-50):

3-(1H-indol-3-il)ácido propionico (Ind-50)

Disponível comercialmente como CAS Nº 830-96-9 como, por exemplo, donde Fluka.

Elemento de indol (Ind-54)

20 2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (Ind-54):

Se agitou uma mescla de ácido 3-indolpropionico (2.85 g, 15 mmol) e n-metil-1,2-fenilendiamina (611 mg, 5.0 mmol) a uma temperatura de 130 °C durante 5 horas, logo se originou uma massa pastosa de cor marrom escuro, a qual se diluiu em cloroformo (100 ml). Logo, se enxaguou a solução orgânica com uma solução de

25 Na₂CO₃ aos 10% (2 x 30 ml) e se enxaguou com água, se dessecou com Na₂SO₄, se

concentrou ao vácuo e o resíduo se purificou com ciclohexano / EE (1:1) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 863 mg (Ind-54, 63%), substância sólida incolor.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.22 (4 H, t); 3.65 (3 H, s); 6.95 – 7.56 (5 H, m); 7.35 (1 H, d);
5 7.45 (1 H, d); 7.59 (2 H, m); 10.81 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-55):

2-(2-(1H-indol-3-il)etil)1-metil-1H-benzol[d]imidazol (Ind-61)

Disponível comercialmente como CAS Nº 16571-51-0 como por exemplo donde Sigma-Aldrich.

10 Elemento Indol (Ind-56):

4-(1H-indol-3-il)ácido butanóico (Ind-56)

Disponível obter se comercialmente como CAS Nº 133-32-4 como, por exemplo, donde ACROS.

Elemento Indol (Ind-57):

15 4-(1H-indol-3-il)butan-1-ol (Ind-57)

Levou-se LiAlH₄ (1.14 g, 30 mmol) a THF seco (100 ml) sob exclusão de oxigênio. A suspensão se pipetou 4-(1H-indol-3-il)ácido butanóico (2.03 g, 10 mmol, diluído em 80 ml de THF seco) em o lapso de 30 minutos. Logo, se levou a mescla a temperatura de ebulição durante 3 horas sob reciclagem. A mescla reativa se agitou
20 toda a noite a temperatura ambiente. Logo, se combinou cuidadosamente a mescla com água (30 ml). A mescla foi agitada durante 20 minutos e mesclada com 2 N de NaOH (10 ml). A fase orgânica foi separada e a solução líquida remanente extraída com dietilester (3 x 40 ml). A solução etérea se dessecou com Na₂SO₄, e se concentrou hasta secar se em um vaporizador giratório. De este modo, se obteve o
25 produto Ind-27 com um Rendimento de 1.8 g (95%) em forma de óleo incolor.

Elemento Indol (Ind-61):

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

A solução quente de triptamina (3.30 g, 20.6 mmol) e acetato de potássio (2.23 g, 22.7 mmol) em ácido acético (10 ml) se adicionou aos pouco anidrido de ácido succínico uréia anidrido (2.27 g, 22.7 mmol). A solução reativa se esquentou hasta temperatura de ebulição durante 3 horas, se seguiu agitando durante toda a noite a temperatura ambiente, se filtrou o precipitado resultante e se enxaguou com ácido acético e EtOH. *Rendimento*: 3.00 g (Ind-61, 60%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.61 (4 H, s); 2.88 (2 H, t); 3.61 (2 H, t); 7.01 (2 H, m); 7.20 (1 H, s); 7.36 (1 H, d); 7.53 (1 H, t); 10.86 (1 H, 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.

Elemento Indol (Ind-62):

1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Ind-62)

A uma solução de 3-(2-brometil)-indol (5.00 g, 22.3 mmol) se adicionou 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5.94 g, 5.6 ml, 44.6 mmol) em cloroformo seco (25 ml) a temperatura ambiente e logo se agitou durante 5 horas sob reciclagem. A mescla reativa se esfriou durante a noite. A fase orgânica foi extraída com ácido sulfúrico diluído (2 x 50 ml). A fase líquida foi basificada com 5N de NaOH sob congelamento e extraída com éter (3 x 50 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄ e concentrada ao vácuo. *Rendimento*: 5.35 g (Ind-62, 88%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.83 (2 H, m); 2.67 (2 H, m); 2.92 (2 H, m); 3.50 (2 H, m); 6.47 (1 H, m); 6.66 (1 H, m); 6.87 (1 H, m); 7.08 (3 H, m); 7.20 (1 H, m); 7.36 (1 H, m); 7.55 (1 H, m); 10.86 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-63):

Metil 1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (Ind-63)

Se suspendeu a resina (4-(bromometil)-fenoxietil-poliestireno HL) (5.00 g, 5.5 mmol) em N,N-dimetilacetamida (DMA) (30 ml), se mesclou com azida sódico (1.78 g, 27.5 mmol, 5 equ.) e se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente. A resina foi filtrada, enxaguada com metanol e dessecada. A resina foi novamente suspensa em DMA (100 ml), se adicionou 3-(2-bromometil) indol (0.60 g, 2.67 mmol) e se agitou durante 5 dias a temperatura ambiente. Logo, se mesclou com ácido propíloico metilester (0.24 ml, 2.67 mmol), se agitou durante 20 horas a uma temperatura de 80^a e se retirou o solvente ao vácuo. O resíduo foi separado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/MeOH (9:1). Aparte do produto desejado, se obteve 3-(2-bromometil)indol (103 mg, 17%). *Rendimento*: 342 mg (Ind-63, 47%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.36 (2 H, m); 3.80 (3 H, m); 4.73 (2 H, m); 7.03 (3 H, m); 7.33 (1 H, d); 7.53 (1 H, d); 8.73 (1 H, s); 10.85 (1 H, 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.

Elemento Indol (Ind-64):

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

Agitou-se uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (4.48 g, 20 mmol) e isoindol (4.76 g, 40 mmol) em dioxano absoluto (50 ml) durante 6 horas a 80 °C. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl₃ (100 ml) e se enxaguou dos vezes com água. A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄, concentrada ao vácuo e o resíduo remanente depurado com CHCl₃ / MeOH (20:1) mediante cromatografia instantânea.

Rendimento: 3.01 g (Ind-64, 57%), substância sólida marrom.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.95 (4 H, m); 3.93 (4 H, m); 7.18 (2 H, m); 7.20 (5 H, m); 7.35 (1 H, d); 7.57 (1 H, d); 10.79 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-65):

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

- 5 Agitou-se uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (4.48 g, 20 mmol) e isoquinolina (5.33 g, 40 mmol) em dioxano absoluto (50 ml) durante 6 horas a 80° C. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl₃ (100 ml) e se enxaguou dos vezes com água. A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄, concentrada ao vácuo e o resíduo remanente se depurou com CHCl₃ / MeOH (50:1) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 4.78 g (Ind-65, 86%); substância sólida branca.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.76 (6 H, m); 2.95 (2 H, m); 3.66 (2 H, s); 7.06 (6 H, m); 7.18 (1 H, s); 7.34 (1 H, d); 7.56 (1 H, d); 10.77 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-66):

- 15 3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-66)

Diluiu-se pirrolidin (3.17 g, 3.7 ml, 44.6 mmol) em dioxano absoluto (100 ml), se mesclou a temperatura ambiente com 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (5 g, 22.3 mmol) e se agitou durante 8 horas a 70 °C. A solução foi concentrada, absorvida em CHCl₃ (150 ml) e enxaguada com água (2 x 50 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 3.00 g (Ind-66, 63%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.73 (4 H, m); 2.54 (4 H, m); 2.74 (2 H, t); 2.61 (2 H, t); 6.99 (2 H, m); 7.15 (1 H, s); 7.35 (1 H, d); 7.52 (1 H, d); 10.79 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-68):

- 25 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol (Ind-68)

Se levou 3-(2-bromo-etil)-indol (3.00 g, 13.39 mmol) a CHCl_3 (25 ml) e se mesclou com 1-metilpiperazin (2.68 g, 26.8 mmol). Com uma temperatura de banho de 75 °C se agitou durante 5 horas e durante toda a noite a temperatura ambiente. A mescla foi extraída com ácido sulfúrico diluído (2 x 30 ml), se alcalinizou a fase líquida ácida com 5N de NaOH sob congelamento e se extraiu com éter (3 x 30 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo. *Rendimento*: 1.45 g (Ind-68, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.18 (3 H, s); 2.38 (4 H, m); 2.58 (4 H, m); 2.83 (2 H, t); 3.43 (2 H, t); 6.98 (2 H, m); 7.13 (1 H, s); 7.34 (1 H, m); 7.49 (1 H, m); 10.77 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-69):

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

Diluiu-se morfolino (2.33 g, 2.33 ml, 26.8 mmol) em dioxano absoluto (50 ml) e se mesclou a temperatura ambiente com 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (3.00 g, 13.4 mmol). A solução se agitou durante 14 horas a 70 °C se concentrou ao vácuo, se absorveu em CHCl_3 (100 ml) e se enxaguou com água (2 x 30 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada ao vácuo. O resíduo remanente foi recristalizado a partir de metanol líquido.

Rendimento: 1.09 g (35%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.45 (4 H, s); 2.58 (2 H, t); 2.38 (2 H, t); 3.59 (4 H, m); 7.04 (2 H, m); 7.15 (1 H, s); 7.32 (1 H, m); 7.50 (1 H, d); 10.77 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-70):

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

Agitou-se uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (4.48 g, 20 mmol) e benzimidazol (4.72 g, 40 mmol) em dioxano absoluto (50 ml) durante 13 horas a 90 °C. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl_3 (200 ml)

e se enxaguou duas vezes com água. A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 , concentrada ao vácuo e o resíduo sobran­te se depurou com CHCl_3 / MeOH (40:1) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 1.32 g (25%), substância sólida de cor marrom caro.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.24 (2 H, t); 4.53 (2 H, t); 7.10 (3 H, m); 7.27 (3 H, m); 7.62 (3 H, m); 8.09 (1 H, s); 10.85 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-71):

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

10 Se agitou uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (1.12 g, 5 mmol) e imidazol (0.68 g, 10 mmol) em dioxano absoluto (10 ml) durante 4 horas a 80 °C hasta que segundo a cromatografia de capa delgada já não ficou nenhum educto. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl_3 (100 ml) e se enxaguou duas vezes com água. A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 ,
15 concentrada ao vácuo e o resíduo remanente se depurou com CHCl_3 / MeOH (20:1) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 507 mg (Ind-71, 48%), substância sólida incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.16 (2 H, t); 4.23 (2 H, t); 6.86 (1 H, s); 7.05 (3 H, m); 7.19 (1 H, s); 7.32 (1 H, m); 7.55 (2 H, m); 10.86 (1 H, s).

20 Elemento Indol (Ind-72):

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

Se agitou uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (4.92 g, 22 mmol) e 1,2,4-triazol (3.03 g, 44 mmol) em dioxano absoluto (50 ml) durante 24 horas a 80 °C. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl_3 (100 ml) e se
25 enxaguou duas vezes com água. A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 ,

concentrada ao vácuo e o resíduo remanente se depurou com CHCl_3 / MeOH (50:1) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 0.792 mg (Ind-72, 17%), óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.20 (2 H, t); 4.44 (2 H, t); 7.05 (1 H, s); 7.35 (1 H, d); 7.49 (1 H, s); 7.96 (1 H, s); 8.37 (1 H, s); 10.83 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-73):

3-(2-(1H-indol-3-il)etil)tiazolidina (Ind-73)

Agitou-se 3-(2-(bromo-etil)-indol (3.00 g, 13.4 mmol) e tiazolidina (2.38 g, 26.8 mmol) em CHCl_3 absoluto (25 ml) durante 5 horas a uma temperatura do banho de 75 °C.

A mescla foi esfriada a temperatura ambiente e extraída com ácido sulfúrico diluído (2 x 30 ml). A fase líquida ácida foi alcalinizada com 5N de NaOH e sob esfriamento, e extraída com éter (3 x 30 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 , concentrada ao vácuo e depurada com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 4:1 - MeOH) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 564 mg (Ind-73, 18%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.68 – 3.05 (10 H, m); 6.97 (2 H, m); 7.18 (1 H, m); 7.32 (1 H, m); 7.57 (1 H, m); 10.84 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-74):

3-2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol (Ind 74)

Se agitou uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (2.24 g, 10 mmol), 5-metil-1,2,3,4-tetrazol (0.84 g, 10 mmol) e etil-diisopropilamina (1.7 ml, 10 mmol) em dioxano absoluto (25 ml) durante 8 horas a 90 °C, hasta que segundo a cromatografia de capa delgada já não existia nenhum educto. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl_3 (100 ml) e se enxaguou duas vezes a fase orgânica com água. A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 ,

concentrada em vácuo e o resíduo remanente se depurou com EE / ciclohexano (1:4 – 1:1 – MeOH) mediante cromatografia instantânea.

Rendimento: 843 mg (37%), 3-[2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etil]-1H-indol (Ind-74) 936 mg (41%), 3-[2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etil]-1H-indol (Ind-77).

5 Ind-74

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.44 (3 H, s); 3.36 (2 H, t); 4.87 (2 H, t); 7.05 (3 H, m); 7.35 (1 H, m); 7.49 (1 H, m); 10.85 (1 H, s).

Ind-77

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.16 (3 H, s); 3.25 (2 H, t); 4.58 (2 H, t); 7.07 (3 H, m); 7.36 (1 H, m); 7.43 (1 H, m); 10.87 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-75):

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

15 Agitou-se uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (2.24 g, 10 mmol) e pirazol (1.36 g, 20 mmol) em dioxano absoluto (20 ml) durante 16 horas a 80 °C. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl₃ (100 ml) e se enxaguou duas vezes com água. A fase orgânica foi dessecada mediante Na₂SO₄, concentrada ao vácuo e o resíduo remanente se depurou com CHCl₃ / MeOH (50:1) mediante cromatografia instantânea.

Rendimento: 0.62 g (Ind-75, 29%), óleo marrom

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.20 (2 H, t); 4.37 (2 H, t); 6.18 (1 H, s); 7.04 (3 H, m); 7.32 (1 H, d); 7.44 (1 H, s); 7.52 (1 H, d); 7.66 (1 H, s); 10.80 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-76):

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

25 Se agitou uma solução de 3-(2-bromo-etil)-1H-indol (4.92 g, 22 mmol) e 1,2,3-triazol (3.03 g, 44 mmol) em diaxano absoluto (50 ml) durante 22 horas a 80 °C. Logo, se

extraiu ao vácuo o solvente, se mesclou o resíduo com CHCl_3 (100 ml) e se enxaguou duas vezes com água. A fase orgânica se dessecou com Na_2SO_4 , se concentrou ao vácuo e o resíduo remanente se depurou com CHCl_3 / MeOH (50:1) mediante cromatografia instantânea. *Rendimento*: 0.50 g (Ind-76, 11%), óleo marrom.

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3.31 (2 H, t); 4.67 (2 H, t); 6.97 (1 H, m); 7.08 (2 H, m); 7.34 (1 H, d); 7.51 (1 H, d); 7.65 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 10.72 (1 H, s).

Elemento Indol (Ind-77):

3-(2-(5-metil-1h-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol (Ind-77)

10 A síntese do indol Ind-77 se descreveu junto com a síntese do elemento indol 74.

Elemento Indol (Ind-83):

N-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida

A uma solução de hidrato de cloral (11 g, 0.066 mol) e sulfato de sódio (70 g) em água (240 ml) se adicionou uma suspensão de 3,4-dicloroanilina (10 g, 0.0617 mol) em água (40 ml) e ácido clorídrico aos 37% (5.3 ml, 0.064 mol). A esta mescla se adicionou uma solução de cloridrato de hidroxilmina (13,5 g, 0.195 mol) em água (60 ml). A mescla reativa foi levada a ebulição durante 1 hora sob reciclagem, originando se uma solução reativa transparente que se precipitou em produto reativo com o calor. A mescla foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, obtendo se a oxima desejada como sustância sólida amarela depois de filtração e enxágüe com água (3 x 50 ml), com um rendimento de 91% (13.1 g) com um ponto de fusão de 179 °C.

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

A oxima assim obtida (13 g, 0.055 mol) foi levada em o lapso de 15 minutos a 50 - 60 °C em ácido sulfúrico aos 96% (60 ml). Logo, se esquentou a mescla reativa 15

minutos sempre agitando a uma temperatura a 80 °C. Depois de esfriar, se verteu lentamente a mescla sobre gelo (500 g). A substância sólida resultante foi extraída ao cabo de 30 minutos. Obteve-se uma mescla de 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona e 4,5-dicloro-1H-indol-2,3-diona (10.6 g 90%). Ambas isatina se encontravam em uma proporção de 1:4. Mediante separação cromatográfica do composto de isômeros [gel de sílice G (500 g); etilacetato / ciclohexano 1: 2 (4,8 l); 1:1 (2,0 l); etilacetato (1,8 l)], se obteve 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona em um rendimento de 14% (1.7 g) e 4,5-dicloro-1H-indol-2,3-diona em um rendimento de 22% (2.55 g, Fp. 252-253 °C). Ambos compostos foram substâncias sólidas de cor alaranjadas.

(5,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etilester

Se combinou uma solução de 5,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona (1.7 g, 7.9 mmol) em uma mescla de etanol / ácido acético [(15:5:2), 39.5] com ácido maçônico – sal de potássio de monoetilester (1.49 g, 8.74 mmol) e se levou a ebulição durante 23 horas sob reciclagem. A mescla reativa foi concentrada e destilada com toluol (3 x 10 ml). Obteve-se um resíduo vermelho sólido que foi agitado em uma mescla de água (30 ml) e etilacetato (30 ml) durante 20 minutos. A fase líquida foi extraída com etilacetato (2 x 20 ml). As fases orgânicas foram depuradas, enxaguadas com 2N de ácido clorídrico, dessecadas e concentradas. O hidroxiéster desejado se obteve como substância sólida roxa com um rendimento de 89% (2.13 g) com um ponto de fusão de 204 -208 °C.

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

Se mesclou a solução assim obtida de (5,6-dicloro-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)ácido acético etilester (2.13 g, 7.0 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (15 ml) em um banho de gelo em lapso de 15 minutos com uma solução de 1M de borano / THF (28.0 ml, 28.0 mmol). A mescla reativa foi agitada durante 57 horas a

uma temperatura ambiente e para recondicionar se adicionou sempre agitando uma mescla de etilacetato (50 ml) e água (50 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi extraída com etilacetato (2 x 30 ml). As fases orgânicas foram depuradas, dessecadas e concentradas. Logo, se obteve o indol bruto um óleo amarelo (1.9 g).

- 5 Com uma depuração cromatográfica [gel de sílice G (80 g); etilacetato / ciclohexano 1:2 (2 l)] se obteve ou 2-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)etanol (Ind-83) desejado como sustância sólida coloreada com um rendimento de 60% (0.96 g) (Ponto de fusão. 65 - 67 °C).

Elemento Indol (Ind-85):

- 10 1H-indol (Ind-85)

Disponível comercialmente como CAS Nº 120-72-9 como, por exemplo, em Sigma Aldrich.

Elemento Indol (Ind-86):

1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Ind-86)

- 15 *7-azaindol pode obter se comercialmente como CAS Nº 271-63-6 como, por exemplo, em Sigma Aldrich.*

Elemento Indol (Ind-89):

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

- 20 Sob atmosfera de argón, se adicionou a uma solução de benzo tiofeno (5 g, 37.2 mmol) em dietilester (40 ml) em o lapso de 10 minutos 2,5 M de solução de n-butil lítio em hexano (18 ml, 45 mmol) a -70 °C. Al cabo de 30 minutos, se esquentou lentamente a mescla reativa a -15 °C (30 minutos). A esta mescla se adicionou uma solução de óxido de etileno (4.88 g, 112 mmol) em dietilester (20 ml) a -10 °C em o lapso de 20 minutos. A solução de óxido de etileno se preparou mediante
- 25 condensação do óxido de etileno gasoso a -40 °C e com absorção de dietilester. A

mescla reativa foi lentamente esquentada a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A mescla se recondicionou adicionando uma solução saturada de NH_4Cl (30 ml) sob atmosfera de argón e esfriamento. A solução ligeiramente pouco clara foi filtrada e logo mesclada com água (10 ml) e dietilester (10 ml). As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com dietilester (2 x 30 ml). As fases orgânicas foram purificadas e enxaguadas com 2N de HCl (30 ml) e uma solução saturada de NaCl (30 ml). A fase orgânica foi concentrada depois do secado, obtendo-se o produto bruto do álcool em forma de substância sólida amarela. Depois de depuração cromatográfica com gel de sílice (160 g) com etilacetato / ciclohexano (1:5) se obteve o álcool em forma de substância sólida branca com um ponto de fusão de 82 - 84 °C em um rendimento de 59%.

Elemento Indol (Ind-90):

1-fenilsulfonil-1H-indol (Ind-90)

Disponível comercialmente como CAS Nº 40899-71-6 como, por exemplo, em Sigma Aldrich.

Elemento Indol (Ind-92):

Benzofurano (Ind-92)

Disponível comercialmente como CAS Nº 271-89-6 como, por exemplo, em Sigma Aldrich.

Elemento Indol (Ind-94):

Benzofurano-3-il-ácido acético metilester

Diluiu-se KOtBu (0.673 g, 6 mmol) com exclusão de oxigênio em DMF seco (10 ml).

Logo, a mescla se combinou com ácido fosfono-acético trietilester (0.87 ml, 6 mmol).

Após 20 minutos, se adicionou a esta mescla uma solução de benzofurano-

3(2H)-ona (0.536 g, 4 mmol) em DMF seco (10 ml, atmosfera de argón). A mescla

reativa foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente e logo para recondicionar se verteu sobre gelo (50 ml). A mescla obtida se extraiu com dietiléter (4 x 20 ml). A fase orgânica foi lavada com água (4 x 20 ml), dessecada com Na_2SO_4 e logo concentrada. O produto gerado foi depurado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g); ciclohexano, etilacetato (4:1)] e obtido em forma de óleo amarelo com um rendimento de 0.372 g (48%).

2-(benzofurano-3-il)etanol

Suspendeu-se LiAlH_4 (1.025 g, 37.25 mmol) com exclusão de oxigênio em dietiléter. Logo, se combinou lentamente a mescla com uma solução do benzofurano-3-il-ácido acético metilester assim obtido (2,546 g, 13.4 mmol) em dietiléter (15 ml) e se agitou durante 30 minutos a temperatura ambiente. O desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de capa delgada. Para a hidrólise completa do hidruro excedente, se pipetou com cuidado ao composto uma mescla de água (2 ml) e dietiléter (5 ml). A solução etérea assim obtida foi filtrada em kieselgur e a torta de filtro foi enxaguada com dietiléter. Depois de separar o solvente, se obteve o álcool desejado com um rendimento de 1.93 g (89%) em forma de óleo amarelo calor e sem depuração ulterior empregou se em outra síntese.

3-(2-brometil)benzofurano

Suspendeu-se dibromuro de trifenilfosfano (5.52 g, 14.41 mmol) em acetonitrilo absoluto (15 ml), se levou a um banho Maria a 19 °C e em o lapso de 15 minutos se mesclou com 2-(benzofurano-3-il)etanol (2.11 g, 13.1 mmol) diluído em acetonitrilo absoluto (7 ml). Durante a adição, se manteve a temperatura de a mescla reativa entre 19 e 21 °C. Logo, se deixou repousar a mescla durante 12 horas sem congelamento. O trifenilfosfano precipitado durante este lapso se extraiu de a mescla reativa mediante filtração. O filtrado obtido foi concentrado. Para eliminar

completamente o fosfato, se absorveu o resíduo obtido em ciclohexano (20 ml) e se filtrou a través de uma capa de gel de sílice de uns 3 cm de grosso (15 g). o gel de sílice foi enxaguado com ciclohexano (5 x 20 ml). A solução assim obtida que continha o bromuro desejado em forma pura, foi concentrada em o vaporizador giratório. Isolou-se em forma de óleo amarelo com um rendimento de 2.47 g (87%).

Ácido tiosulfúrico-S-[2-(benzofurano-3-il)etil]ester – sal de sódio

Diluiu-se tiosulfato de sódio (5.44 g, pentahidrato, 21.9 mmol) em água (22 ml) e no lapso de 10 minutos sempre agitando se mesclou com 3-(2-brometil)benzofurano (2.90 g, 12.9 mmol) diluído em etanol (40 ml). Logo, se levou a ebulição a mescla reativa sob reciclagem. Al cabo de 4 horas, se concluiu a transformação (controles com cromatografia de capa delgada). Para recondicionar se destilou ao vácuo o etanol obtido em a mescla de solvente. O resíduo líquido foi extraído com dietiléter (3 x 20 ml) e as fases orgânicas foram enxaguadas com água (2 x 20 ml). Todas as fases líquidas foram evaporadas no vaporizador giratório. O resíduo branco amarelo assim obtido (3.63 g) continha x mol de água. A transformação a tiol se realizou sem purificação ulterior.

2-(benzofurano-3-il)etanoetiol (Ind-94)

Sob exclusão de oxígeno, (atmosfera de argón), se suspendeu o ácido tiosulfúrico-s-[2-(benzofurano-3-il)etil]ester – sal de sódio (3.63 g, contido x mol de água) assim obtido em ácido fosfórico aos 50% (60 ml). Logo, a mescla reativa obtida foi dotada de dietiléter (75 ml) e esquentada sob agitação vigorosa em reciclagem durante 7 horas hasta que já no pudera observar se nenhuma sustância sólida em a fase líquida. Depois de esfriar se, ambas fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com dietiléter (4 x 15 ml). Todas as fases etéreas foram enxaguadas com água (2 x 10 ml) e dessecadas com sulfato de sódio. O resíduo obtido depois de

eliminar o solvente (óleo amarelo, 1.71 g) continha segundo NMR aprox. 80% do tiol desejado Ind-94. As análises fáceis de depuração e desprendimento mostraram que o Ind-94 é reativamente instável e já desde sua aparição em uma solução etérea gera produtos derivados (comprovação mediante espectroscopia NMR). Por isso, o produto bruto obtido se usou sem acondicionamento ulterior para a síntese de tioéter.

Elemento Indol (Ind-95):

3-metilbenzo[b]tiofeno (Ind-95)

Disponível comercialmente como CAS Nº 1455-18-1 como, por exemplo, em Across Organics.

Elemento Indol (Ind-100):

1-benzil-3-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-uréia (Ind-100)

Diluiu-se triptamina (1.04 g, 6.5 mmol) sob uma atmosfera de oxigênio em uma mescla de acetona (20 ml) e trietilamina (1 ml). A 0 °C se pipetou rapidamente benzil isocianato (952 mg, 7.15 mmol, 0.88 ml), logo se seguiu agitando a mescla durante 2 horas sob congelamento e 2 horas a temperatura ambiente. Uma cromatografia de capa delgada consecutiva com cloroformo / metanol 20:1 mostrou só pequenas quantidades de triptamina. A mescla foi concentrada ao vácuo. O resíduo obtido foi depurado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e cloroformo / metanol 20:1 – 9:1 – 4:1.

Rendimento: 1.72 g (90%)

Elemento Indol (Ind-101):

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

Diluiu-se triptamina (1.04 g, 6.5 mmol) sob atmosfera de oxigênio em uma mescla de acetona (20 ml) e trietilamina (1 ml). A 0 °C, se pipetou rapidamente fenilisocianato

(852 mg, 7.15 mmol, 0.78 ml), logo se seguiu agitando a mescla durante 2 horas sob congelamento e durante toda a noite a temperatura ambiente. Uma cromatografia de capa delgada consecutiva com cloroformo / metanol 20:1 mostrou que ainda tinha pequenas quantidades de triptamina. A mescla foi concentrada ao vácuo. O
5 resíduo obtido foi depurado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e cloroformo / metanol 50:1 – 9:1. *Rendimento*: 928 mg (51%)

Elemento Indol (Ind-102):

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

Diluiu-se triptamina (1.04 g, 6.5 mmol) sob uma atmosfera de oxigênio em uma
10 mescla de acetona (20 ml) e trietilamina (1 ml). A 0 °C, se pipetou rapidamente ciclopentil isocianato (795 mg, 7.15 mmol, 0.81 ml), logo se seguiu agitando a mescla durante 2 horas sob congelamento e durante toda a noite a temperatura ambiente. De a solução se precipitou uma substância sólida branca que foi extraída e enxaguada com acetona. Tratou-se de 641 mg de produto puro. O filtrado foi concentrado ao
15 vácuo e logo enxaguado com acetona, assim que se obteve outros 612 mg de produto puro.

Rendimento: 1.25 g (71%)

Elemento Indol (Ind-103):

Ácido ciclopentansulfônico [2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida (Ind-103)

20 Se levou triptamina (950 mg, 5.93 mmol) a THF absoluto (30 ml) e se mesclou a temperatura ambiente com trietilamina (0.82 ml, 5.93 mmol). Logo, se pipetou rapidamente a temperatura ambiente ciclopentansulfonil cloruro (1.00 g, 5.93 mmol) e se agitou a mescla durante um dia a temperatura ambiente. Mediante uma cromatografia de capa delgada imediata com cloroformo / metanol 20:1 se
25 comprovou que só ficavam umas pequenas quantidades de triptamina. A mescla foi

concentrada ao vácuo, o resíduo resultante foi absorvido em éter acético (20 ml) e enxaguado com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml). Precipitou-se um sedimento de a solução que foi extraído. Porém, não se tratou do produto segundo a cromatografia de capa delgada. A fase orgânica foi enxaguada com uma solução saturada de NaCl (2 x 20 ml), dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 749 mg (43%)

Elemento Indol (Ind-104):

N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-benzenosulfonamida[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida (Ind-104)

Se levou triptamina (955 mg, 5.96 mmol) a THF absoluto (30 ml). Logo se adicionou TEA (888 μL , 6.45 mmol) e cloruro de ácido benzosulfônico (826 μl , 6.45 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. A mescla foi concentrada ao vácuo hasta secar se. O resíduo resultante foi absorvido em EE (20 ml) e enxaguado com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml) e uma solução de NaCl (2 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 1.80 g (100%)

Elemento Indol (Ind-105):

Tiofeno-2-ácido sulfônico [2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida (Ind-105)

Se levou triptamina (640 mg, 4.0 mmol) a THF absoluto (30 ml). Logo se adicionou TEA (596 μL , 4.3 mmol) e 2-tiofensulfonil cloruro (785 mg, 4.3 mmol) e se agitou durante 5 horas a temperatura ambiente. A mescla foi concentrada ao vácuo hasta secar se. O resíduo foi absorvido em EE (20 ml) e enxaguado com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml) e uma solução de NaCl (2 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 1.38 g (100%)

Elemento Indol (Ind-106):

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

Se levou triptamina (640 mg, 4.0 mmol) a THF absoluto (30 ml). Logo se adicionou
5 TEA (596 μ L, 4.3 mmol) e cloruro de ácido nicotínico cloridrato (770 mg, 4.3 mmol)
e se agitou durante 5 horas a temperatura ambiente. A mescla foi concentrada ao
vácuo hasta secar se. O resíduo foi absorvido em EE (20 ml) e enxaguado com uma
solução saturada de NaHCO_3 (2 x 20 ml) e uma solução de NaCl (2 x 20 ml). A fase
orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo.

10 *Rendimento:* 482 mg (45%)

Elemento Indol (Ind-107):

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

Em um matraz sulfonado previsto de agitador magnético, termômetro interno,
contador de gotas, tubo de admissão de gases e desviação de gases, e tapa
15 tabique, se prepararam sob atmosfera de argón a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ LDA a partir de
diisopropilamina (6.7 ml, 48 mmol) e 2.5 M de uma solução de n-butil lítio em hexano
(17.6 ml, 44 mmol) em THF seco (100 ml). Seguiu-se agitando durante 20 minutos a
 $-5\text{ }^\circ\text{C}$, logo se esfriou a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ e se pipetou 1-(fenilsulfonil)indol (10.3 g, 40 mmol) em
THF seco (80 ml) durante em período de 2 horas, de tal modo que a temperatura
20 interna no subisse de $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando
durante 90 minutos a esta mesma temperatura. Logo, se pipetou a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ óxido de
etileno (6 ml, 120 mmol) em THF seco (25 ml). A mescla reativa se deixou durante
toda a noite em um banho frio. A solução marrom avermelhada transparente foi
vertida a uma solução saturada de NH_4Cl (100 ml). Depois de adicionar água (30
25 ml) se realizou a separação de fases. A fase líquida foi extraída com dietiléter (2 x

50 ml) e a fase orgânica com 2N de HCl (30 ml) e enxaguada com uma solução saturada de NaCl (30 ml). A fase orgânica foi concentrada depois de secar se, representando o produto bruto uma mescla de 2-(1-fenilsulfonil)-(1H-indol-2-il)etanol, 2-(1H-indol-1-il)etanol e o produto de partida. Mediante cromatografia (gel de sílice
5 G (300 g); ciclohexano / EtOAc (7:1)] pode separar se o produto de partida. A mescla resultante de ambos os alcoóis (4.7 g) foi empregada para a etapa sub seguinte.

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

Para separar o resíduo fenilsulfonil de 2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)etanol se
10 dissolveu a mescla assim obtida (4.7 g) em etanol (80 ml) e 2M de soda cáustica (80 ml) e se esquentou sempre agitando durante 32 horas sob reciclagem. Em o vaporizador giratório, se extraiu o etanol e se diluiu o resíduo com água (20 ml). A solução líquida foi extraída com éter (3 x 70 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (30 ml) e uma solução saturada de NaCl (30 ml). As fases
15 orgânicas foram concentradas depois de secar se. Se obteve um óleo de cor marrom caro (3.08 g) que foi separado com gel de sílice G (200 g); ciclohexano / EtOAc (3:1) no produto secundário (1.23 g, 16%, respeito à primeira etapa) e o álcool 2-(1H-indol-1-il)etanol desejado (1.12 g, 14%).

Elemento Indol (Ind-108):

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

A uma solução de prop-2-inilbenzol (5.00 g, 43.0 mmol) em tetrahidrofurano (60 ml) se pipetou a -25 °C n-butil lítio (18.1 ml, 45.3 mmol, 2.5M em hexano). A temperatura se manteve em -15 a -20 °C (durante aprox. 5 minutos). Logo, se agitou a mescla reativa a uma temperatura de 0 – -5° C durante 30 minutos. Logo
25 se pipetou a uma temperatura de 0 – a -5° C trietilclorsiano (6.9 g, 45.8 mmol)

(aprox. 5 minutos) e logo se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. A mescla reativa se concentrou ao vácuo e o resíduo se mesclou com água (50 ml). A mescla foi extraída com ciclohexano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Os componentes líquidos foram completamente retirados ao vácuo. Se obteve trietil-(3-fenilprop-1-inil)silano como óleo amarelo (9.46 g, 95%, AS 11024).

3-benzil-2-trietilsianil-1H-indol

Se mesclou 2-eodoanilina (5.48 g, 25.02 mmol), trietil-(3-fenilprop-1-inil)silano (6.34 g, 27.51 mmol), cloruro de lítio (1.11 g, 26.19 mmol) e carbonato de sódio (7.95 g, 75.01 mmol) em dimetilformamida (absoluta, 70 ml) em uma atmosfera de argón. Logo, se adicionou o catalisador $[Pd(dppf)Cl_2 \times CH_2CH_2]$, 2.05 g, 2.51 mmol). A solução se agitou durante 6 horas a 100 - 106 °C. A mescla reativa negra que se esfriou a temperatura ambiente se adicionou um três outra água (300 ml) e etilacetato (150 ml). Depois de agitar durante 1 hora, se filtrou a mescla a través de celite. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com etilacetato (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Depois de filtrar, os componentes líquidos foram totalmente retirados ao vácuo. O resíduo (10.5 g de óleo marrom) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (300 mg); ciclohexano / etilacetato 10:1 (2200 ml)]. 3-benzil-2-trietilsianil-1H-indol se isolou como óleo marrom (6.44 g, 80%).

3-benzil-1H-indol (Ind-108)

Se diluiu 3-benzil-2-trietilsianil-1H-indol (6.37 g, 19.81 mmol) em MeOH (119 ml) e se dossificou ácido clorídrico (5N, 22 ml, 110 mmol). A mescla reativa foi agitada durante toda a noite a temperatura ambiente. Destilou-se o metanol, se extraiu o resíduo líquido com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram

dessecadas com sulfato de sódio. Depois de filtrar, os componentes líquidos foram totalmente retirados ao vácuo. O resíduo (4.97 g de substância sólida marrom) foi recristalizado a partir de toluol / hexano (5 .+ 30 ml). Obteve-se 3.53 g (86%) de 3-benzil-1H-indol (Ponto de fusão: 108 – 110 °C).

5 Exemplos

Exemplo 1: 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol citrato (1:1) mescla de diastereómeros.

A uma suspensão de N,N-dimetil-N-[4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3.4-b]indol]-4-il]-amina (diastereómero apolar, veja se WO2004043967) (0.72 g, 2.00 mmol) em HCl concentrado (60 ml) se adicionou sucessivamente em o lapso de 2 horas pó de Sn (3.00 g, 25.40 mmol). Durante a adição, se originou uma solução transparente que foi agitada durante 2 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se basificou a mescla com uma solução saturada de Na₂CO₃ e se combinou a mescla assim obtida com EtOAc (50 ml). Devido a que a separação de fases era incompleta, se separaram os componentes insolúveis tanto em H₂O como em EtOAc mediante filtração. A torta de filtro foi lavada com EtOAc (5 x 20 ml), se extraiu a fase líquida com as respectivas frações de etilacetato (5 x). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄. Depois de filtrar o dessecante, se extraiu o solvente em o vaporizador giratório e se recristalizou o resíduo (600 mg) a partir de toluol (100 ml). Se obteve 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol como mescla de diastereómeros (0.22 g, 30%).

Diluiu-se a substância sólida (0.22 g, 0.60 mmol) em EtOH (30 ml) fervendo e se mesclou com ácido cítrico (0.13 mg, 0.67 mmol), diluído em EtOH quente (5 ml). A solução etanólica foi concentrada (a aproximadamente 10 ml) e mesclada com éter (10 ml). O sedimento resultante foi separado mediante um filtro e dessecado.

Obteve-se citrato (Exemplo 1) (0.20 g, 60%, ponto de fusão: a partir de 114 °C) como substância sólida branca.

Exemplo 3: (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil acetato cloridrato.

5 Sob atmosfera de argón se diluiu triptofol (Ind-5) (161 mg, 1 mmol) e ketona (Ket-10) (217 mg, 1 mmol) a 0° C em HBr / ácido acético glacial (33%) (5 ml). A mescla se armazenou durante toda a noite a temperatura ambiente. Sob agitação, se adicionou de a poucos NaHCO₃ e se destilou ao vácuo os componentes líquidos. O
10 resíduo se diluiu em EtOAc (20 ml) e se enxaguou com uma solução saturada líquida de NaHCO₃ (3 x 10 ml). Depois de retirar o solvente em o vaporizador giratório, se depurou o resíduo mediante recristalização a partir de MeOH (15 ml). A base livre do produto desejado se obteve como substância sólida branca (289 mg, 72%). Esta se suspendeu em etil metil ketona (5 ml) e se mesclou com clorotrimetilsilano (137 µl, 1.1 mmol). O produto desejado (Exemplo 3) se precipitou
15 como substância sólida que foi extraída e dessecada (315 mg, 100%, ponto de fusão: 120 - 122 °C).

Exemplo 4: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3/3-aminopropil)-1H-indol, citrato (1:1)

Se diluiu ketona (Ket-10) (435 mg, 2 mmol) e 3-(1H-indol-3-il)propan-1-amina (Ind-
20 15) (348 mg, 2 mmol) em DCE (20 ml). Logo, se realizou uma adição rápida de ácido metanosulfônico (4 ml). A mescla foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. A mescla reativa roxa transparente foi diluída com H₂O (10 ml) e graduada a um pH 11 com 2N de NaOH. Depois de separar as fases, se extraiu a fase líquida com DCE (3 x 20 ml). Os estratos orgânicos foram recombina-
25 Na₂SO₄ e se extraiu o solvente em o vaporizador giratório. O resíduo foi depurado

mediante cromatografia em coluna (MeOH) e se obteve a base livre do produto desejado como substância sólida amarela (400 mg, 54%).

Para preparar o citrato se diluiu a ofelina assim obtida (380 mg, 1.02 mmol) em EtOH quente (10 ml) e se mesclou com uma solução quente de ácido cítrico (196 mg, 1.02 mmol) em EtOH. A mescla foi finalmente armazenada durante 16 horas a 5 °C. o etanol se extraiu em o vaporizador giratório e se obteve o citrato desejado (exemplo 4) em forma de substância sólida amarela (576 mg, 100%, ponto de fusão: 150 -155 °C).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 1.33 (s, amplo, 2H); 1.43 – 1.57 (m, 2H), 1.65 – 1.82 (m, 2H), 6.11 – 6.19 (m, 1H), 6.75 – 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}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, 129.7, 134.8, 134.9, 142.5.

Exemplo 6: ($\pm$)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato

Sob atmosfera de argón se mesclou uma solução de ketona (Ket-10) (1.1 g, 5.07 mmol) e indol (Ind-16) (1.48 g, 6.0 mmol) em DCM (30 ml) a -78 °C em um lapso de 5 minutos com ácido trifluormetanosulfônico metilsililester (1 ml, 5 mmol). Agitou-se a mescla reativa durante 60 minutos a -78 °C e finalmente se mesclou com trietilsilano (0.9 ml, 5.6 mmol). A mescla se esquentou durante aprox. 4 horas a temperatura ambiente e se agitou outras 10 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se 1N de NaOH (40 ml) e se agitou durante 60 minutos. Formou-se um precipitado que se diluiu parcialmente ao adicionar DCM (30 ml). Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com DCM (3 x 30 ml), se concentraram os extratos orgânicos e se enxaguou com 1N de NaOH (1 x 30 ml) e H₂O (2 x 30 ml).

Logo de dessecar com Na_2SO_4 , se extraiu o solvente em o vaporizador giratório e se purificou o resíduo mediante cromatografia em coluna (EtOAc , logo EtOAc / EtOH (8 : 2)) e se obteve a olefina desejada (134 mg, 7%, ponto de fusão: 163 - 167 °C). Para transformar a cloridrato se diluiu a olefina (120 mg, 0.31 mmol) em etil metil

5 ketona (10 ml), se mesclou com Me_3SiCl (76 μl , 0.6 mmol) e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Logo, se precipitou o cloridrato (Exemplo 6) como sustância sólida branca (67 mg, 52%, ponto de fusão: 212-216 °C).

Exemplo 7: ($\pm$)-2-(5,6-dicloro-2(-4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

10 Sob atmosfera de argón se mesclou ketona (Ket-10) (217 mg, 1 mmol) e indol (Ind-83) (230 mg, 1 mmol) em DCM absoluto (50 ml) com ácido trifluormetanosulfônico (0.1 ml, 1.1 mmol). Agitou-se a mescla reativa durante 21 horas a temperatura ambiente. Precipitou-se uma sustância sólida marrom. A mescla reativa se mesclou com 1N de NaOH (20 ml) e se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente.

15 Separaram-se as fases e se extraiu a fase líquida com DCM (20 ml). As fases orgânicas foram concentradas, dessecadas com Na_2SO_4 e se retirou o solvente depois de filtrar o dessecante em o vaporizador giratório. O resíduo se agitou com 2-propanol (3 ml) durante 10 minutos, se separou mediante filtração e se enxaguou com 2-propanol (3 x 2 ml). O filtrado foi concentrado em o vaporizador giratório (312

20 mg) e depurado mediante cromatografia (MeOH = 10:1 (1.0 l), 4:1 (0.5 l), MeOH (0.5 l). Logo, se obteve a olefina desejada (67 mg, 20%, ponto de fusão: 116 - 119 °C) como sustância sólida amarela. Para preparar o citrato, se mesclou a olefina com EtOH (15 ml) e se esquentou a 50 °C. Se obteve uma solução pouco clara da qual se precipitou uma sustância sólida ao esfriar se a temperatura ambiente. Se agitou

25 durante 16 horas a temperatura ambiente e a mescla se conservou durante 2 horas

a 5 °C. o citrato desejado foi extraído e enxaguado com EtOH (2 x 5 ml) (59 mg, 48%, ponto de fusão: 210 – 212 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): □ ppm: 1.64 – 1.78 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 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, 2H), 7.66 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)

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

Se levou ketona (Ket-9) (259 mg, 1 mmol) e triptofol (Ind-5) (1 mg, 1 mmol) em DCM absoluto (50 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.1 ml, 1.1 mmol).

Agitou-se durante 15 horas a temperatura ambiente. Formou-se um precipitado de cor marrom caro. Se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (20 ml) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com DCM (2 x 20 ml). As fases orgânicas foram depuradas e dessecadas com Na₂SO₄. Ao extrair se o solvente em o vaporizador giratório se obteve a olefina desejada como sustância sólida coloreada (401 mg, 99%). Esta se diluiu em EtOH (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (211 mg, 1.1 mmol) diluído em EtOH (5 ml). Se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente e se conservou a mescla durante 2 horas a 5 °C. A sustância sólida foi filtrada, o filtrado se concentrou a 5 ml e se mesclou com éter (50 ml). A sustância sólida precipitada foi extraída e enxaguada com Etoh (2 x 10 ml). O citrato desejado (Exemplo 8) pode isolar se como sustância sólida amarela (269 mg, 45%, ponto de fusão: 125 - 137 °C).

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

Se levou ketona (Ket-10) (217.3 mg, 1 mmol) e indol (Ind-31) (230.1 mg, 1 mmol) em DCM absoluto (40 ml). Logo se adicionou ácido trifluormetanosulfônico (0.1 ml, 1.1 mmol). A mescla se agitou durante 20 horas a temperatura ambiente. A solução marrom caro transparente se mesclou com 1N de NaOH (20 ml) e se agitou vigorosamente durante uma hora mais. Entre as fases, se precipitou uma substância sólida branca que foi extraída, enxaguada com DCM (20 ml) e de esta forma se obteve a olefina desejada (416 mg, 97%, ponto de fusão 255 – 258 °C). Para preparar o citrato, se diluiu parte de a substância sólida (341 mg, 0.79 mmol) em EtOH (60 ml) sob esquentamento e se mesclou com ácido cítrico (168 mg, 0.87 mmol) diluído em EtOH (5 ml). Agitou-se durante 6 horas a temperatura ambiente e se conservou a mescla durante 20 horas a 5 °C. A solução se concentrou a aprox. 10 ml em o vaporizador giratório, se mesclou com éter (20 ml) e se agitou durante 1 hora. A substância sólida precipitada foi extraída e enxaguada com éter (10 ml). O citrato (9) se precipitou em forma de substância sólida branca (444 mg, 91%, ponto de fusão: 151 - 154 °C).

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

Uma suspensão de N,N-dimetil-N-4-fenil-6'-flúor-1',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-ilamino (diastereómero

apolar, veja se WO2004043967) (400 mg, 1.06 mmol) (20 ml) se agitou em HCl concentrado durante 18 horas a temperatura ambiente. A solução inicialmente pouco clara se aclarou com o transcurso do tempo. Logo se basificou com uma solução saturada de Na₂CO₃. A substância sólida precipitada foi separada mediante um filtro e assim pode obter se a olefina desejada (340 mg, 84%, ponto de fusão: 216-221 °C). Esta olefina (340 mg, 0.89 mmol) foi diluída em 3 ml de isopropanol

fervendo e mesclada com ácido cítrico (170 mg, 0.89 mmol) diluído em isopropanol quente (5 ml). A mescla reativa foi esfriada a temperatura ambiente e concentrada a aprox. 10 ml em o vaporizador giratório. De este modo se obteve um sedimento que foi extraído mediante um filtro. Depois de dessecar ao vácuo se obteve o Exemplo 10 (180 mg, 42%).

Exemplo 11: 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(fenil)-6'-(piridin-4-il)-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amino (mescla de diastereómeros)

Se levou a ketona (Ket-10) (245.4 mg, 1.13 mmol) com o indol (Ind-28) (270.0 mg, 1.13 mmol) em 1,2-dicloreto absoluto (35 ml). Logo, se adicionou por pingado o ácido metanosulfônico (220.6 µl, 3.39 mmol). A mescla se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. A mescla reativa se esquentou a 75 °C e se agitou durante 7 horas a esta temperatura. De este modo, se precipitou um sedimento amarelo caro. Este se extraiu a temperatura ambiente e se enxaguou com 1,2-dicloreto (3 x 2 ml) e dietiléter (2 x 2 ml) e finalmente se dessecou. *Rendimento* (mescla de diastereómeros): 660 mg (93%); *Ponto de fusão*: 190 – 197 °C.

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

O sulfonato assim obtido (763 mg, 1.21 mmol) foi caramente solúvel em água (28 ml). A solução se mesclou com 1N de soda cáustica (pH 11) e se agitou vigorosamente durante 1 hora. O sedimento voluminoso se diluiu em diclorometano (100 ml). As fases transparentes foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram depurados, dessecados e logo concentrados. O resíduo foi uma substância sólida amarela cara (477.5 ml) que em a cromatografia de capa delgada correspondia à mescla de espiro éter e à olefina desejada. A separação de a mescla se realizou mediante uma cromatografia instantânea dupla [gel de sílice 60 (50 g cada uma); eluinte de a primeira coluna:

MeOH / EtOAc (1:7; 400 ml), MeOH / EtOAc (1:1; 1000 ml); eluinte de a segunda coluna: CH₂Cl₂ /MeOH /EtOAc (10:1:1; 480 ml), CH₂Cl₂ /MeOH /EtOAc (2:1:1; (800 ml)]. A olefina se obteve com um rendimento de 20 mg, ponto de fusão 202 - 207 °C, 4%.

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆): □ 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, H = 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 – 7.40 (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).

10 ¹³C-NMR (101 MHz CDCl₃) □ ppm: 27.1; 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.

O razemato de a olefina I assim obtida (20 mg, 0.046 mmol) se diluiu em etanol (5 ml) sob esquentamento e se mesclou com ácido cítrico (19.3 mg, 0.101 mmol) diluído em etanol (1 ml). A mescla se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente. Assim mesmo, ao esfriar se no se precipitou nenhum sedimento. A solução foi concentrada a aprox. 1 ml, mesclada com dietiléter (3 ml) e agitada durante 2 horas. A leijá madre sobre a sustância sólida precipitada foi decantada com cuidado. A sustância sólida se enxaguou duas vezes com dietiléter (2 ml) e se volveu a recolher com a pipeta a solução excedente. O resíduo foi dessecado ao vácuo. O citrato da olefina (Exemplo 11) se obteve como sustância sólida amarela com um rendimento de 98% (28.2 mg, ponto de fusão não determinável).

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

Se diluiu a ketona (Ket-10) (1.305 g, 6.0 mmol) junto com o indol (Ind-27) (1.24 g, 6 mmol) em diclorometano seco (60 ml). A temperatura ambiente se adicionou rapidamente ácido trifluormetanosulfônico (1.19 ml, 6 mmol) tingindo-se a solução de cor marrom. A mescla se seguiu agitando durante 48 horas mais a temperatura ambiente. A reação foi controlada com cromatografia de capa delgada. Para recondicionar, se mesclou a mescla com 5N de NaOH (50 ml) e se agitou durante 30 minutos. As fases orgânicas foram separadas. A fase líquida se extraiu com diclorometano (5 x 30 ml). A fase orgânica se dessecou com Na₂SO₄ e logo se evaporou. O óleo amarelo restante foi uma mescla de a olefina desejada e um produto derivado. A mescla pode separar-se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (200 g); MeOH (2000 ml)] e purificar-se. A olefina se obteve como substância sólida amarela com um rendimento de 1.23 g (51%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □ 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, 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 = 2.01 Hz, 1H), 11.43 (s, 1H)

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

Para elaborar o citrato, se diluiu a olefina (360 mg, 1 mmol) em etanol quente (50 ml) e se mesclou com uma solução também quente de ácido cítrico (194 mg, 1 mmol) em etanol (5 ml). Depois de esfriar a 5 °C se deixou repousar a mescla durante 16 horas. A substância sólida resultante foi extraída e dessecada. Assim se obteve o hemicitrato desejado com um rendimento de 276 mg (50%) como substância sólida branca (*Ponto de fusão*: 199 - 203 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1.58 – 1.82 (m, 1 H), 2.00 – 2.21 (m, 8H), 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 – 7.46 (m, 3H), 7.93 (dd, $J = 8.95, 2.22$, Hz, 1H), 8.41 – 8.58 (m, 1H), 11.47 (s, 1H)

5 Exemplo 14: ($\pm$)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofeno-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol citrato (1:1)

Sob atmosfera de argón, se levou a ketona (Ket-6) (0.220 g, 0.804 mmol) e ou triptofol (Ind-5) (0.130 g, 0.084 mmol) em diclorometano absoluto (10 ml) e logo se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.078 ml, 0.881 mmol) e se agitou a
10 temperatura ambiente durante toda a noite. Combinou-se a mescla com 1 N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 15 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 , concentradas ao vácuo e o produto foi depurado mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (9:1). *Rendimento*: 0.07 g, 21.2%

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.01 (2 H, m), 2.19 (1 H, m; 2.24 (6 H, s); 2.73 (2 H, s); 2.91 (2 H, t), 3.34 (1 H, m), 3.56 (2 H, m), 4.71 (1 H, t, OH), 6.25 (1 H, bs), 6.96 (2 H, m), 7.27 (4 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.73 (1 H, m), 7.88 (1 H, m); 10.66 (1 H, bs)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 26.44; 28.74; 28.97; 33.81, 38.32, 59.98, 61.84, 79.12, 107.53, 110.65, 118.09, 118.26, 121.46, 122.07, 123.12, 124.39, 128.72, 129.29, 135.18,
20 135.81, 138.87, 139.17, 150.93.

A olefina assim obtida (0.07 g, 0.168 mmol) se diluiu em etanol quente (2.5 ml) e se mesclou a temperatura ambiente com ácido cítrico (0.033 g, 0.168 mmol) diluído em etanol quente (1 ml). Logo, se concentrou a solução reativa ao vácuo e se obteve uma substância sólida marrom.

25 *Rendimento*: 99 mg (97%) Exemplo 14; *Ponto de fusão*: 95 - 97 °C

Exemplo 15: (±)-2-(2-(4-(benzo[b]tiofeno-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-5-flúor-1H-indol-3-il)etanol citrato (1:1)

Sob atmosfera de argón, se levou a ketona (Ket-6) (0.220 g, 0.804 mmol) e o indol (Ind-4) (0.194 g, 0.804 mmol) em diclorometano absoluto (10 ml), logo se mesclou com ácido metanosulfônico (0.078 ml, 0.881 mmol) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. A mescla se combinou com 1N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 15 ml), se dessecaram as fases orgânicas com Na₂SO₄ e se concentraram ao vácuo, logo se purificou o produto mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (9:1). *Rendimento*: 0.130 g (37%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.01 (2 H, m), 2.25 (7 H, m); 2.74 (2 H, s); 2.97 (2 H, t); 3.29 (1 H, m), 3.53 (2 H, m), 4.63 (1 H, t, OH), 6.26 (1 H, bs), 6.82 (2 H, m), 7.20 (3 H, m), 7.73 (1 H, m), 7.86 (1 H, m), 10.72 (1 H, 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, 123.13, 123.85, 125.09, 129.10, 131.78, 137.91, 138.88, 150.83, 157.79.

A olefina assim obtida (0.130 g, 0.298 mmol) se diluiu em etanol quente (2.5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (0.058 g, 0.298 mmol) diluído em etanol quente (1.5 ml). Logo, se concentrou a solução reativa ao vácuo e se obteve uma substância sólida marrom.

Rendimento: 0.151 g (83%) Exemplo 15; *Ponto de fusão*: 92-104 °C

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

Se diluiu eskatol (Ind-10) (262 mg, 2 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.2 ml, 2.3 mmol). A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Para

recondicionar, se mesclou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml). Depois de a separação das fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. A olefina desejada (Exemplo 16) foi obtida com um rendimento de 412 mg (62%) com um

5 ponto de fusão de 168 – 180 °C.

A precipitação de citrato teve lugar em forma análoga ao Exemplo 15.

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

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

Variante 1

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

Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (262 mg, 2 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfónico (0.2 ml, 2.3 mmol). A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a mescla reativa com 2N de

15 NaOH (10 ml). Depois de a separação das fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (720 mg) se recristalizou a partir de metanol (20 ml). De este modo, se obteve (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina com um rendimento de 412 mg (62%) com um

20 ponto de fusão de 168 – 180 °C.

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

Se diluiu N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (550 mg, 1.66 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr, 20 ml). Logo, se adicionou

25 pouco a pouco à mescla a temperatura ambiente pó de Sn (1 g, 8.5 mmol) no lapso

de 30 minutos. Para recondicionar, se concentrou a mescla no vaporizador giratório hasta secar se. O resíduo remanente foi basificada mediante a adição de 2N de NaOH (20 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com etilacetato (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. O resíduo obtido (530 mg) se recristalizou a partir de metanol (60 ml). De este modo, se obteve N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (isômero mais apolar) en um rendimento de 222 mg (40%, ponto de fusão: a partir de 204 °C). Concentrou-se a lejía madre metabólica. Os análises de NMR do resíduo remanente (rendimento 305 mg, 55%) mostraram que basicamente se tratou do segundo diastereoisomero mais polar. O composto se utilizou para preparação de citrato sem maior depuração.

Variante 2

N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (diastereómero apolar)
Se mesclou 3-metilindol (Ind-10) (262 mg, 2 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) com HBr / ácido acético glacial (33%, HBr, 20 ml) e se agitou durante 22 horas a temperatura ambiente.*) Logo, se adicionou de poucos a mescla pó de Sn (0.5 g) a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos. Para recondicionar, se concentrou a mescla reativa no vaporizador giratório hasta secar se. A mescla foi basificada com 2N de NaOH. A mescla líquida se combinou com etilacetato (20 ml). Os componentes indissolúveis de a mescla foram retirados mediante um filtro. A torta do filtro foi lavada com etilacetato (3 x 20 ml). As fases de a lejía madre foram separadas e se extraiu a fase líquida com etilacetato (4 x 20 m). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. O resíduo obtido (550 mg) foi recristalizado a partir de metanol (70 ml, a sustância sólida seguiu diluindo se). De esta forma, se isolou 110 mg do produto. A partir de a lejía madre

metanólica se isolaram mediante cromatografia instantânea (eluente: etilacetato) outros 40 mg de dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina. (Rendimento: 150 mg, 28%, Ponto de fusão: a partir de 204 °C).

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

5 diastereómero apolar (Exemplo 17)

Se diluiu N,N-dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (isômero apolar) (222 mg, 0.68 mmol) a temperatura de ebulição em 2-propanol (50 ml) e se mesclou com ácido cítrico (129 mg, 1 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml). A solução se esfriou a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 12 horas. O sedimento
10 obtido foi separado mediante um filtro. De este modo, se obteve o Exemplo 17 com um rendimento de 283 mg (99%, ponto de fusão: 244 – 252 °C).

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

Diluiu-se N,N-dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]amina (isômero polar)
15 (290 mg, 0.87 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (150 ml) e se mesclou com ácido cítrico (254 mg, 1.32 mmol, diluído em 5 ml de isopropanol). A mescla reativa se agitou durante 10 minutos. Depois de esfriar se, se armazenou a solução durante 1 hora a temperatura ambiente e logo se deixou repousar durante toda a noite a 5 °C. A sustância sólida originada foi extraída e descartada. A leijá
20 madre foi concentrada hasta secar se. Mesclou-se o resíduo com água (7 ml) e se agitou durante 30 minutos a temperatura ambiente. A sustância sólida amarela obtida foi extraída e dessecada. De este modo, se obteve o Exemplo 18 com um rendimento de 185 mg (49%) como sustância sólida amarela com um ponto de fusão de 224 – 236 °C.

Exemplo 19: $(\pm)$ -2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-dion-2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

Sob atmosfera de argón, se diluiu a ketona (Ket-10) (898 mg, 4.13 mmol) e o indol (Ind-1) (1.20 g, 4.13 mmol) em diclorometano absoluto (50 ml). Logo, se adicionou rapidamente ácido trifluormetanosulfónico (480 μ l / 5.5 mmol) e se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite. A mescla se alcalinizou com a adição de 1 N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄ e concentrada ao vácuo. O resíduo se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1).

Rendimento: 1.10 g (55%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.63 (2 H, m), 2.09 (6 H, m); 2.48 (2 H, s); 2.64 (2 H, m); 3.00 (2 H, m), 3.69 (2 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.97 (2 H, m), 7.20 – 7.47 (5 H, m), 7.68 (4 H, m), 10.66 (1 H, s)

2-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona, citrato (1:1) Um de dois diastereómeros possíveis

Diluiu-se a olefina assim obtida (1.10 g, 2.24 mmol) em HBr / ácido acético glacial (55 ml). Agitou-se em o lapso de 30 minutos estanho (2.60 g, 2.24 mmol) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Logo se concentrou ao vácuo a mescla, se mesclou 5N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo. O resíduo se purificou mediante cromatografia instantânea EE / EtOH (1:2 – MeOH + TEA ao 1%).

Resultado 177 mg (16 mg) (fração mista)

432 mg (39 mg) diastereómero polar

O diastereómero polar assim obtido (80 mg, 0.162 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml). Diluiu-se o ácido cítrico (30 mg, 0.162 mmol) em etanol quente (1 ml) e se adicionou. A mescla foi refrigerada, concentrada à metade e o sedimento precipitado foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 111 mg (Exemplo 19; 100%); Ponto de fusão: 108 – 110 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.46 (2 H, m), 1.74 (2 H, m); 1.89 (2 H, s); 2.37 (6 H, s); 2.45 – 2.65 (4 H, m); 2.97 (2 H, m), 3.75 (2 H, t), 6.89 (2 H, m), 7.13 (1 H, d), 7.46 (6 H, m), 7.64 (4 H, s), 10.44 (1 H, s), citrato.

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

Se diluiu a ketona (Ket-10) (234 mg, 1.08 mmol) e o indol (Ind-2) (219 mg, 1.08 mmol) em diclorometano absoluto (10 ml) sob atmosfera de argón e se mesclou rapidamente com ácido trifluormetanosulfônico (188 µL, 2.16 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Logo, se alcalinizou com 1N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄ e concentrada ao vácuo. O resíduo se purificou mediante cromatografia instantânea com CH/EE (1:1 – 1:4), EE / EtOH (4:1 – 1:1), EtOH, (metanol + TEA ao 1%). As frações foram mescladas com 1 N de NaOH e extraídas com diclorometano (2 x 10 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. *Rendimento:* 86 mg (19%)

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

Se diluiu a olefina assim obtida (436 mg, 1.08 mmol) em HBr / ácido acético glacial (25 ml), se mesclou com estanho (1.25 g, 1.08 mmol) em o lapso de 30 minutos e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Combinou-se a mescla com etanol e se agitou toda a noite a temperatura ambiente. Logo, a mescla se concentrou ao vácuo hasta secar se. O resíduo se mesclou com 5 N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄ e concentrada ao vácuo. A substância sólida existente em a fase líquida foi extraída e concentrada ao vácuo (diastereómero apolar). A leijá madre foi purificada mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (4:1 – MeOH – MeOH + TEA ao 1%).

Resultado 185 mg (42 %) diastereómero apolar

250 mg (57 %) diastereómero polar

O diastereómero apolar assim obtido (76 mg, 0.188 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml). Diluiu-se o ácido cítrico (36 mg, 0.188 mmol) em etanol quente (1 ml) e se adicionou. A mescla foi refrigerada e mesclada com éter. O sedimento precipitado foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 43 mg (Exemplo 20; 38%)

Ponto de fusão: 245 - 247 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.77 (5 H, m), 2.35 (6 H, s); 2.65 – 2.80 (6 H, m); 2.97 (2 H, m); 3.18 (2 H, m), 6.96 (2 H, m), 7.30 – 7.58 (6 H, m); 7.89 (1 H, s), citrato.

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

Se diluiu o diastereómero polar obtido em o Exemplo 20 (63 mg / 0.155 mmol) em etanol quente (5 ml) / dioxano (5 ml). Se diluiu ácido cítrico (30 mg / 0.155 mmol) em etanol quente (1 ml) e se adicionou. A mescla foi esfriada e mesclada com éter e logo se precipitou o sedimento. O sedimento foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 52 mg (Exemplo 21; 56%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.47 (2 H, m), 1.81 (5 H, m); 2.23 (2 H, m); 2.43 (6 H, s); 2.58 – 2.71 (4 H, m); 2.92 (1 H, t); 3.11 (2 H, m); 6.90 (2 H, m); 7.14 (1 H, d); 7.57 (3 H, m); 7.74 (2 H, m); 8.02 (1 H, s); 10.40 (1 H, s).

5 Exemplo 22: (±)-N-2-(4-benzil-4-(dimetilamino)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

Se diluiu a ketona (Ket-3) (606 mg, 2.62 mmol) e o indol (Ind-2) (410 mg, 2.62 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.256 ml, 432 mg, 2.88 mmol) e se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente.

10 Em a mescla reativa se formou um precipitado de cor caro. A mescla se combinou com água (10 ml) e 1 N de soda cáustica (10 ml) e se agitou durante 1 hora. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (40 ml). A fase orgânica foi purificada, enxaguada com água (20 ml), dessecada e concentrada. O resíduo foi um óleo marrom (950 mg) que foi separado mediante
15 cromatografia [gel de sílice 60 (80 g); etilacetato (500 ml), etilacetato / metanol (4:1, 500 ml)]. De este modo, se obteve o exemplo 22 como substância sólida incolor, com um rendimento de 34% (318 mg) com um ponto de fusão de 120 – 123 °C.

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

20 Se diluiu a ketona (Ket-10) (658 mg, 2.62 mmol) e o indol (Ind-6) (410 mg, 2.62 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml), se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.256 ml, 432 mg, 2.88 mmol) e se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Em a mescla reativa se formou um precipitado de cor caro. A mescla se combinou com água (20 ml) e 1 N de soda cáustica (15 ml) e se agitou
25 durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com

diclorometano (30 ml). A fase orgânica foi purificada, enxaguada com água (20 ml), dessecada e concentrada. O resíduo foi um óleo marrom (983 mg) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (120 g); tricloroetano / metanol (40:1, 1600 ml), triclorometano / metanol (40:1, 1600 ml) triclorometano / metanol (20:1, 400 ml),
5 triclorometano / metanol (10:1, 700 ml)]. De este modo, se obteve o exemplo 23 em forma de sustância sólida incolor, com um rendimento de 84% (824 mg) com um ponto de fusão de 180 – 185 °C.

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

10 Se diluiu a ketona (Ket-4) (395 mg, 2 mmol) junto com o indol (Ind-7) (398 mg, 2 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml). Logo, se adicionou ácido trifluormetanosulfônico (0.2 ml, 338 mg, 2.25 mmol) tingindo se a mescla de cor escuro. Se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (10 ml) e se agitou durante 10 minutos.

15 A cor mudou de vermelho escuro a marrom caro. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. Se obteve 741 mg de sustância sólida de cor marrom caro que foi separada mediante cromatografia [gel de sílice 60 (80 g); etilacetato / metanol (15:1, 1.5 l); (10:1; 500
20 ml); (1:1:500 ml)]. De este modo, se obteve o exemplo 24 (140 mg, 18%, ponto de fusão 118 – 120 °C)

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

Se diluiu a ketona (Ket-10, 599 mg, 2.76 mmol) junto com o indol (Ind-7) (550 mg, 2.76 mmol) em diclorometano (20 ml). Logo, se adicionou ácido

25

trifluormetanosulfônico (0.276 ml, 3,1 mmol) tingindo se a mescla de cor escuro. Se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. o desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de capa delgada. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (10 ml) e se agitou durante 10 minutos.

5 A cor mudou de vermelho escuro a marrom caro. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. Obteve-se 1.1 g de sustância sólida de cor marrom que foi separada mediante cromatografia [gel de sílice 60 (80 g); etilacetato / metanol (15:1, 900 ml)]. De este modo, se
10 obteve 740 mg (67%) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina que seguia contendo aprox. 10% de Ket-10.

O (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (150 mg, 0.375 mmol) diluído em etanol (5 ml) se mesclou com ácido cítrico (80 mg, 0.413 mmol) diluído em etanol (2 ml). A solução verde caro se agitou durante 20
15 horas a temperatura ambiente, logo se concentrou a aprox. 0.5 ml e logo se mesclou com dietiléter (5 ml) hasta cristalizar se. o exemplo 25 se obteve depois de extração, com um rendimento de 56% (124 mg) com um ponto de fusão que no pode ser determinado. A ketona (Ket-10) existente em a etapa previa no pode ser separada em a preparação do citrato.

20 Exemplo 26: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato (1:1)

Se diluiu 5-flúor-3-metilindol (Ind-8) (596 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (932 mg, 4 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.4 ml, 4,6 mmol). A mescla se agitou durante 22 horas a
25 temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N

de NaOH (10 ml) e se agitou durante 20 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com MgSO_4 e logo concentrados ao vácuo. o produto bruto obtido (1.50 g) se absorveu em etanol (10 ml) sob esquentamento. A solução transparente foi refrigerada e se deixou repousar durante 14 horas a 5 °C. A pasta cristalina resultante foi mesclada com mais EtOH (10 ml) e separada mediante um filtro. De este modo, se obteve ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol com um rendimento de 558 mg (38%, ponto de fusão: 62 – 65 °C) em forma de cristais. Mediante a separação por cromatografia em coluna (eluente: etilacetato) se obteve outro produto (109 mg), de tal modo que se alcançou um rendimento total de 667 mg (46%). Diluiu-se ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol (150 mg, 0.41 mmol) em metanol (10 ml) sob esquentamento e se mesclou com ácido cítrico (80 mg, 0.42 mmol) diluído em metanol (2 ml). Logo, se concentrou o solvente em um vaporizador giratório. o resíduo obtido se mesclou com H_2O (aprox. 5 ml). Se originou um óleo viscoso que se converteu em uma sustância sólida vítrea ao ser secado ao vácuo. De este modo, se obteve o exemplo 26 com um rendimento de 161 mg (70%).

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

Se diluiu 5-flúor-3-metilindol (Ind-8) (596 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (788 mg, 4 mmol) em diclorometano (30 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (400 μl , 4,6 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (30 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x

15 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e logo concentradas. o produto bruto obtido (1.4 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g); etilacetato (500 ml)]. De este modo, se obteve ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol com um rendimento
5 de 160 mg (13%) como sustância sólida banca.

Se diluiu ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol (160 mg, 0.49 mmol) em isopropanol (10 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (94 mg, 0.49 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml) quente. A solução se esfriou a 5 °C e se armazenou durante 16 horas em o refrigerador. De
10 este modo, se obteve o exemplo 27 com um rendimento de 254 mg (100%, ponto de fusão: 31-35 °C).

Exemplo 28: ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato (1:1)

Se diluiu 5-flúor-3-metilindol (Ind-8) (498 mg, 2 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.2 ml, 2,3 mmol). A mescla se agitou durante 22 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml) e se agitou durante 20 minutos mais. Depois de a separação de fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todas as
15 fases orgânicas foram dessecadas com MgSO_4 e logo concentradas. o produto bruto obtido (710 mg) se absorveu em etanol fervendo (18 ml). A solução transparente se esfriou e se deixou repousar durante 14 horas a 5 °C. o sedimento originado foi retirado mediante um filtro. Obteve-se ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol com um rendimento de 399 mg (57%,
20 ponto de fusão: 171 - 175 °C) em forma de cristal.
25

Se diluiu ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-fluor-1H-indol (150 mg, 0.43 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (100 mg, 0.52 mmol) diluído em isopropanol quente (5 ml). O volume do solvente se reduziu a aprox. 6 ml e logo se esfriou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar 12 horas. o sedimento foi separado mediante um filtro e logo dessecado. De este modo, se obteve o exemplo 28 com um rendimento de 151 mg (79%, ponto de fusão: 88 – 93 °C).

Exemplo 29: ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol, citrato (1:1)

Se diluiu 5-metoxiescatol (Ind-9) (644 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (868 mg, 4 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.4 ml, 4,5 mmol). A mescla se agitou durante 2,5 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (20 ml) e se agitou durante 60 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (1.2 g) pode purificar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano / EtOAc 1:1 (100 ml)]. Se obteve ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol com um rendimento de 400 mg (27%) em forma de sustância sólida (Ponto de fusão: 175 - 185 °C).

Diluiu-se ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol (150 mg, 0.41 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (15 ml) e se mesclou com ácido cítrico (80 mg, 0.42 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml).

Depois de esfriar se, a solução se precipitou formando um sedimento. Para

completar a precipitação, se esfriou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas a esta temperatura. o sedimento foi separado mediante um filtro e logo dessecado. De este modo, se obteve o exemplo 29 com um rendimento de 124 mg (65%) em forma de sustância sólida rosada, com um ponto de fusão de 204 – 209 °C).

Exemplo 30: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol, citrato (2:1)

Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (524 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (932 mg, 4 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.4 ml, 4.6 mmol). A mescla se agitou durante 22 horas a temperatura ambiente. Para acondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou 10 minutos mais. Depois de a separação de fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (1,28 g) foi mesclado com metanol (7 ml) e a mescla resultante se deixou repousar durante 14 horas a 5 °C. A sustância sólida originada que se volveu vítrea ao secar se, foi separada mediante um filtro. Se obteve (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol com um rendimento de 510 mg (37%) com uma pureza suficiente.

Se diluiu (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil--1H-indol (100 mg, 0.29 mmol) em metanol (10 ml) ligeiramente esquentado e se mesclou com ácido cítrico (58 mg, 0.3 mmol) diluído em metanol (1 ml). Logo, se concentrou o solvente em um vaporizador giratório. o resíduo obtido se mesclou com H₂O (aprox. 5 ml). Se originou uma sustância sólida banca que se isolou mediante um filtro. De este modo, se obteve o exemplo 30 com um rendimento de 78 mg (61%)

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

Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (524 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (788 mg, 4 mmol) em diclorometano (30 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.4 ml, 4.6 mmol). A mescla se agitou durante 22 horas a temperatura ambiente. Para acondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou 20 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (1,21 g) foi purificado mediante cromatografia em coluna (eluente: etilacetato). Se obteve (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol como uma fração impura de Ket-4 assim ao 0%, com um rendimento de 315 mg (23%) como sustância semi sólida.

Se diluiu (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol (120 mg, 0.39 mmol) em metanol (10 ml) ligeiramente esquentado e se mesclou com ácido cítrico (80 mg, 0.42 mmol) diluído em metanol (1 ml). Devido a que depois de esfriar se a solução (5 °C) no se originou nenhum sedimento, o solvente foi concentrado em um vaporizador giratório. o resíduo obtido se absorveu em 4 ml de isopropanol quente. Depois de esfriar se, se precipitou um sedimento pegajoso que ao ser dessecado vácuo se solidificou formando uma sustância sólida vítrea. o exemplo 31 que a arejar se de novo se volveu pegajoso, se obteve em forma de citrato com um rendimento de 105 mg (53%)

Exemplo 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

Se levou a ketona (Ket-10) (3000 mg, 13.81 mmol) a tetrahidrofurano (absoluto, 50 ml) a 78 ° C. Sob uma atmosfera de argón se pipetou prop-1-inil magnésio bromuro (31.8 ml, 15,88 mml; 0.5 M em tetrahidrofurano). Logo, se agitou a solução reativa a -78 °C durante 15 minutos. Posteriormente, se esquentou a temperatura ambiente e se agitou durante 1 hora a esta temperatura. Logo, se adicionou uma solução de cloruro de amônio (50 ml; 1.0 M). As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e logo se retirou por completo os componentes líquidos ao vácuo. Ficou um óleo marrom caro que se mesclou com dietiléter (20 ml). Se precipitou uma substância sólida branca (990 mg, 4-dietilamino-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol, diastereómero apolar). A solução de enxágüe se concentrou ao vácuo a 5 ml. Porém, se precipitou uma substância sólida branca (1350 mg; mescla de diastereómeros). A solução de enxágüe foi lentamente vaporizada hasta 3 ml. De novo se precipitou uma fração do produto (410 mg; ambos diastereoisomeros). *Rendimento:* 2750 mg (10.68 mmol; 77%, mescla de diastereomeros)

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

Se mesclou 2-amino-3-eodopiridina (3108 mg, 14.13 mmol), 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol (4000 mg, 15.54 mmol), cloruro de lítio (630 mg, 14.83 mmol) e carbonato de sódio (4.49 g, 42.38 mmol) em dimetilformamida (absoluto, 60 ml) sob uma atmosfera de argón. Logo, se adicionou o catalisador [Pd(dppf)Cl₂ x CH₂CH₂], 1154 mg, 1.41 mmol). A solução roxa se esquentou durante 5 horas a 79 °C (temperatura do banho de óleo). Para completar a reação, se adicionou 0.3 equivalentes de 2-amino-3-eodopiridina (932 mg, 4.24 mmol) e 0.05 equivalentes de catalisador (577 mg, 0.71 mmol). Logo, se agitou durante 2 horas mais a 99 °C

(temperatura do banho de óleo). A mescla reativa negra que se esfriou a temperatura ambiente se adicionou um três outro água (50 ml, 10 minutos de agitação) e diclorometano (50 ml). As fases foram separadas (a mescla se filtrou com kiesogur) e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as

5 fases orgânicas foram enxaguadas com uma solução saturada de NaCl (3 x 20 ml) e dessecadas com sulfato de sódio. Depois de filtrar, se retiraram por completo os componentes líquidos ao vácuo. o resíduo se absorveu em kiesogur e se separou mediante cromatografia (gel de sílice [200 g]; cloroformo / etanol [9:1, 1000 ml]). Se isolou 1200 mg (3.43 mmol; 22% do diastereoisomero apolar como sustância sólida

10 incolor.

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

Se diluiu 4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol (900 mg, 2.58 mmol) em ácido metanosulfônico (20 ml), se adicionou P₄O₁₀ (aprox. 1

15 g) e se agitou a solução ligeiramente coloreada (marrom escuro) durante 3 horas a 77 °C (temperatura do banho de óleo). Se basificou a mescla reativa com 5M de uma solução de hidróxido de sódio. Logo, se adicionou diclorometano (30 ml) e se agitou durante 10 minutos. As fases foram separadas. Extraiu-se a fase líquida com diclorometano (3 x 35 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato

20 de sódio e logo se retiraram completamente os componentes líquidos ao vácuo. Ficaram 805 mg (2.43 mmol; 94%) de uma sustância sólida marrom escuro ((±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina).

Se diluiu (±)-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) em etanol (10 ml). Se mesclou a solução escura com

25 ácido cítrico (27 mg, 0.14 mmol). Se agitou durante 1 hora sob temperatura de

ebulição . A mescla reativa foi esfriada a temperatura ambiente e concentrada ao vácuo a aprox. 3 ml. o matraz se armazenou a temperatura ambiente e a 0 °C. A solução se recobriu com aprox. 5 ml de dietiléter e se deixou repousar durante 3 dias a temperatura ambiente. Precipitou-se uma substância sólida corada. A solução
5 excedente foi sifonada e descartada. A substância sólida pulverizada foi dessecada ao vácuo. Se obteve 30 mg (0.057 mmol, 44%) do composto objetivo Exemplo 32 (*Ponto de fusão*: 107 °C).

¹H-NMR (400 MHz, RT, CD₃OD) □ ppm: 2.08 (s, br, 1H), 2.19 (s, 3H); 2.72 (s, 6H); 2.79 (dd, 4H); 2.60-2.85 (entre eles, br, outras 2 H), 2.97 (d, br, 1H), 3.86 (d, br, 1H),
10 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, br 1H).

Exemplo 33: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol, cloridrato

Se diluiu a ketona (Ket-3) (693 mg, 3 mmol) junto com o indol (Ind-11) (472 mg, 3.0
15 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml), se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.293 ml, 495 mg, 3.3 mmol) e se agitou durante 67 horas a temperatura ambiente. Devido a que a transformação no foi completa, se voltou a adicionar ácido trifluormetanosulfônico (0.586 ml, 990 mg, 6.6 mmol) e se agitou durante 5 horas a temperatura ambiente. A mescla foi combinada com água (20 ml)
20 e 1 N de soda cáustica (15 ml) e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (30 ml). As fases orgânicas foram depuradas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (1.17 g) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (70 g), etilacetato (500 ml), etilacetato /
25 metanol 4:1 (400 ml)]. Obteve-se (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-

ciclopropil-1H-indol como sustância sólida incolor (100 mg). Uma fração mista obtida de a ketona (Ket-3) e do produto se volveu a separar mediante cromatografia [gel de sílice 60 (70 g); etilacetato (500 ml), etilacetato / metanol 4:1 (300 ml)]. Aparte do produto (102 mg), se obteve outra fração mista (490 mg) que de novo foi separada mediante cromatografia. [Gel de sílice 60 (70 g); etilacetato / ciclohexano 1: 1 (800 ml), metanol 1:1 (500 ml)]. Se obteve só uma pequena cantidad (26 mg) de produto puro. A fração mista (286 mg) se diluiu em etilacetato (30 ml), se mesclou com água (30 ml) e 1N de ácido clorídrico (5 ml) e se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separou mediante filtração uma sustância sólida incolor que se formou entre uma e outra fase e se enxaguou com água (2 x 10 ml) e com etilacetato (2 x 10 ml). Se obteve o cloridrato, Exemplo 33 (221 mg) com um ponto de fusão de 222 - 224 °C, com um rendimento total de 39%.

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

Se diluiu a ketona (Ket-4) (592 mg, 3 mmol) junto com o indol (Ind-11) (472 mg, 3.0 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml), se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.293 ml, 495 mg, 3.3 mmol) e se agitou durante 67 horas a temperatura ambiente. Devido a que a transformação no foi completa, se volveu a adicionar ácido trifluormetanosulfônico (0.586 ml, 990 mg, 6.6 mmol) e se agitou durante 5 horas a temperatura ambiente. A mescla foi combinada com água (20 ml) e 1 N de soda cáustica (15 ml) e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (30 ml). As fases orgânicas foram depuradas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (1.06 g) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (80 g); etilacetato (800 ml); etilacetato / metanol 4:1 (500 ml); metanol (300 ml)]. o exemplo 34 se obteve como sustância

sólida coloreada (226 mg). Uma fração mista (236 mg) se mesclou com n-hexano (5 ml) e se agitou durante 10 minutos. o exemplo 34 se ficou sem dissolver sendo separado mediante filtração e lavado com n-hexano (2 x 3 ml). Rendimento: 348 mg (34%), ponto de fusão: 126 - 130 °C.

5 Exemplo 35: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol

Variante 1: Se diluiu a ketona (Ket-10) (652 mg, 3.0 mmol) junto com o indol (Ind-11) (472 mg, 3.0 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml), se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.293 ml, 495 mg, 3.3 mmol) e se agitou durante 4 dias a temperatura ambiente. Nao pode reconhecer se nenhuma transformação. A mescla
10 foi mesclada com água (20 ml) e 1N de soda cáustica (15 ml) e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas foram depuradas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (1.1 g) que foi diluído com 1,2-dicloroetano absoluto (40 ml). Uma parte de a
15 solução (20 ml, 1.5 mmol do educto) se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.44 ml, 743 mg, 4.95 mmol) e se agitou durante 23 horas a temperatura ambiente. A mescla se agitou com água (10 ml) e 1 N de soda cáustica (10 ml) e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas foram combinadas, enxaguadas com
20 água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (593 mg) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (50 g); triclorometano / metanol 40:1 (600 ml), triclorometano / metanol 20:1 (400 ml)]. o exemplo 35 se obteve como sustância sólida coloreada, com um rendimento de 60% (302 mg) e um ponto de fusão de 180 - 187 °C.

Variante 2: Se mesclou uma solução de Ket-10 e Ind-11 (1.5 mmol, 20 ml) com ácido trifluormetanosulfônico (0.147 ml, 248 mg, 1.65 mmol) e se esquentou durante 4 dias a 70 °C. Se adicionou mais ácido trifluormetanosulfônico (0.293 ml, 495 mg, 3.3 mmol) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com água (10 ml) e 1N de soda cáustica (10 ml) e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (30 ml). As fases orgânicas foram combinadas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (572 mg) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (50 g); triclorometano / metanol 40:1 (650 ml), triclorometano / metanol 20:1 (400 ml)]. o exemplo 35 se obteve como sustância sólida coloreada, com um rendimento de 43% (217 mg).

Exemplo 36: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-ciclohexilmetil-1H-indol, cloridrato

Se diluiu 3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12) (640 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (694 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.396 ml, 4.51 mmol). A mescla se agitou durante 90 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 5N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml).

Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.34 g de óleo marrom) foi diluído em dietiléter (30 ml). A temperatura ambiente se adicionou 2,5 N de HCl (20 ml). A mescla foi agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. o sedimento foi filtrado, enxaguado com um pouco de água e dietiléter e dessecado. Se obteve o exemplo 36 (761 mg, 55%, ponto de fusão de 152 -160 °C como sustância sólida corada.

Exemplo 37: $(\pm)$ -(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol, cloridrato

Se diluiu 3-benzil-1H-indol (Ind-108) (622 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (694 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.396 ml, 4.51 mmol). A mescla se agitou durante 81 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 5N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.30 g de óleo marrom) foi diluído em toluol (5 ml). A temperatura ambiente se adicionou 1 N de HCl (10 ml). Logo, se adicionou mais dietiléter (25 ml). A mescla foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. o sedimento foi filtrado, enxaguado com algo de água e dietiléter e dessecado. Obteve-se o exemplo 37 (824 mg, 60%, ponto de fusão de 235-250 °C como sustância sólida coloreada).

Exemplo 38: $(\pm)$ -(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol, cloridrato

Se diluiu o indol (Ind-12) (640 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (592 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.396 ml, 4.51 mmol). A mescla se agitou durante 90 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 5N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.33 g de óleo marrom) foi diluído em dietiléter (30 ml). A

temperatura ambiente se adicionou 2,5 N de HCl (20 ml). A mescla foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. o sedimento foi filtrado, enxaguado com um pouco de água e dietiléter e dessecado. Se obteve o exemplo 38 (836 mg, 65%, ponto de fusão de 241-244 °C como sustância sólida coloreada.

5 Exemplo 39: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol (39)

Se diluiu 3-benzil-1H-indol (Ind-108) (622 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (592 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.396 ml, 4.51 mmol). A mescla se agitou durante 81 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 5N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.17 g de óleo marrom) pode depurar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (80 g); etilacetato / metanol 5:1 (1800 ml)].

15 Se obteve o exemplo 39 (464 mg, 40%, ponto de fusão de 107 - 115 °C como sustância sólida de cor alaranjado.

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

20 Se diluiu 3-ciclohexilmetil-1H-indol (Ind-12) (640 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (652 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.396 ml, 4.51 mmol). A mescla se agitou durante 90 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 5N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml).

25 Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o

produto bruto obtido (1.34 g) foi diluído em toluol quente (5 ml). A temperatura ambiente se adicionou 2,5 N de HCl (20 ml) e dietiléter (25 ml). A mescla foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A substância sólida foi filtrada, enxaguada com um pouco de água e dietiléter e dessecada. Se obteve o exemplo 40 (968 mg, 72%, ponto de fusão de 235 - 238 °C).

Exemplo 41: $(\pm)$ -(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol, cloridrato (41)

Se diluiu 3-benzil-1H-indol (Ind-108) (622 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (652 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.396 ml, 4.51 mmol). A mescla se agitou durante 81 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 5N de NaOH (10 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.24 g) foi diluído em toluol (5 ml). A temperatura ambiente se adicionou 1 N de HCl (10 ml) e dietiléter (25 ml). A mescla foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A mescla foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A substância sólida precipitada foi filtrada, enxaguada com um pouco de água e dietiléter e dessecada. Obteve-se o exemplo 41 (840 mg, 63%, ponto de fusão de 163 - 166 °C).

Exemplo 42: $(\pm)$ -(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol

Se diluiu 3-propil-1H-indol (Ind-13) (797 mg, 5.0 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (1157 mg, 5.5 mmol) em diclorometano absoluto (60 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.485 ml, 5.52 mmol). A mescla se agitou durante 88 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se extraiu a solução reativa com água

(3 x 40 ml). Logo, se enxaguou a fase orgânica com uma solução de 1 N de NaOH (40 ml), se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou. o produto bruto obtido (1.68 g de óleo marrom) pode depurar se mediante cromatografia [gel de sílice 60 (140 g); etilacetato / metanol 20:1 (1260 ml)]. Obteve-se o exemplo 42 (1031 mg, 55%,
5 ponto de fusão: 104-107 °C).

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

Se diluiu 3-propil-1H-indol (Ind-13) (797 mg, 5.0 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (987 mg, 5.0 mmol) em diclorometano absoluto (60 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.485 ml, 5.52 mmol). A mescla se agitou durante 88 horas
10 a temperatura ambiente. Para recondicionar, se extraiu a solução reativa com água (3 x 40 ml). Logo, se enxaguou a fase orgânica com uma solução de 1 N de NaOH (40 ml), se dessecou com Na₂SO₄ e logo se concentrou. o produto bruto obtido (1.44 g de óleo marrom) foi depurado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (140 g); etilacetato / metanol 10:1 (550 ml), etilacetato / metanol 5:1 (600 ml), etilacetato /
15 metanol 2:1 (1200 ml)]. Obteve-se o exemplo 43 (808 mg, 48%, ponto de fusão: 114-120 °C).

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

Se diluiu 3-propil-1H-indol (Ind-13) (1035 mg, 6,50 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (1413 mg, 6.50 mmol) em diclorometano absoluto (80 ml) e se mesclou com
20 ácido trifluormetanosulfônico (0.630 ml, 7.17 mmol). A mescla se agitou durante 88 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se extraiu a solução reativa com água (3 x 40 ml). Logo, se enxaguou a fase orgânica com uma solução de 1 N de NaOH (40 ml), se dessecou com Na₂SO₄ e logo se concentrou. o produto bruto obtido (1.90 g de óleo marrom) foi depurado mediante cromatografia [gel de sílice 60

(140 g); triclorometano / metanol 10:1 (550 ml), triclorometano / metanol 5:1 (600 ml)]. Obteve-se o exemplo 44 (1130 mg, 48%, ponto de fusão: 168-178 °C).

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

5 Se diluiu 3-(2-piridin-4-iletal)-1H-indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (652 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.533 ml, 6.3 mmol). A mescla se agitou durante 67 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 1 N de NaOH (10 ml) e THF (10
10 ml). A mescla foi agitada durante 60 minutos mais. Depois de a separação de as fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos se dessecaram com Na₂SO₄ e logo se concentraram. o produto bruto obtido (1.22 g) foi depurado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (100 g); etilacetato / metanol 10:1 (1100 ml), etilacetato / metanol 2:1 (500 ml), etilacetato /
15 metanol 1:2 (750 ml)]. Aparte do composto bisindol (152 mg, ponto de fusão: 314-317 °C) se obteve o produto 45 como sustância sólida branca (379 mg, 29%, ponto de fusão: 154-157 °C).

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

20 Se diluiu 3-(2-piridin-4-iletal)-1H-indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (592 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.533 ml, 6.3 mmol). A mescla se agitou durante 67 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 1 N de NaOH (10 ml) e THF (10
25 ml). A mescla foi agitada durante 60 minutos mais. Depois de a separação de as

fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos se dessecaram com Na₂SO₄ e logo se concentrou. o produto bruto obtido (1.24 g) foi depurado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g); etilacetato / metanol 10:1 (1200 ml), etilacetato / metanol 5:1 (600 ml), etilacetato / metanol 2:1 (700 ml), etilacetato / metanol 1:2 (750 ml), metanol (800 ml)]
 5 Aparte do composto bisindol (121 mg, ponto de fusão: 274-282 °C) se obteve o produto 46 como sustância sólida branca (437 mg, 36%, ponto de fusão: 145-149 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm: 0.93 (t, j = 6.89, Hz, 3H), 1.16 – 1.60 (m, 3H); 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), 5.82 (m, 1H), 7.02 – 7.20 (m, 4H), 7.24 – 7.34 (m, 1H),
 10 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): □ ppm: 14.2, 23.7; 25.6; 26.0, 26.9, 28.5, 30.5, 32.2, 36.4, 38.0, 55.9, 110.6, 118.3, 119.4, 121.8, 124.0, 126.5, 128.7, 129.2, 135.1, 129.2, 135.1, 136.3, 149.5, 151.2

15 Exemplo 47: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se diluiu 3-(2-piridin-4-iletal)-1H-indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (652 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (0.533 ml, 6.3 mmol). A mescla se agitou durante 64
 20 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 1 N de NaOH (10 ml) e THF (10 ml). A mescla foi agitada durante 60 minutos mais. Depois de a separação de as fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos se dessecaram com Na₂SO₄ e logo se concentraram. o produto bruto
 25 obtido (1.34 g) foi depurado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100

g); etilacetato / metanol 20:1 (500 ml), etilacetato / metanol 5:1 (870 ml), etilacetato / metanol 2:1 (320 ml), etilacetato / metanol 1:2 (550 ml)]. Obteve-se o produto 47 desejado como substância sólida incolor (339 mg, 27%, ponto de fusão: 193-198 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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 – 7.06 (m, 1H), 7.02 -7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.35 (m, 4H), 7.41 – 7.54 (m, 3H), 8.41 (dd, J = 4.43, 1.51 Hz, 2H), 10.63 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): □ ppm: 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

Exemplo 48: (±)-(3-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)-ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato (1:1)

Se diluiu o indol (Ind-16) (350 mg, 2 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (463 mg, 2 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (270 µl, 3 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 2N de NaOH (30 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 15 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (780 mg) pode depurar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g); MeOH (500 ml)]. Se obteve (±)-(3-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)-ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol com um rendimento de 356 mg (46%) como substância sólida branca.

(±)-(3-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)-ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (50 mg, 0.13 mmol) se diluiu a temperatura de ebulição em isopropanol (4 ml) e se mesclou

com ácido cítrico (25 mg, 0.13 mmol), diluído em isopropanol quente (1 ml). A solução se esfriou a 5 °C em o refrigerador e se deixou repousar 16 horas. o sedimento banco resultante foi separado mediante um filtro. De este modo se obteve o exemplo 48 com um rendimento de 50 mg (67%, ponto de fusão: 95 - 98 °C).

Exemplo 49: (±)-(3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato (1:2) (49)

Se diluiu o indol (Ind-16) (350 mg, 2 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (395 mg, 2 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluormetanosulfônico (270 µl, 3 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 2N de NaOH (30 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 15 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (710 mg) se depurou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g); MeOH (500 ml)]. Se obteve (±)-(3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol com um rendimento de 344 mg (49%) como sustância sólida banca.

A sustância sólida se diluiu a temperatura de ebulição em isopropanol (4 ml) e se mesclou com ácido cítrico (187 mg, 0.97 mmol), diluído em isopropanol quente (2 ml). A solução se esfriou a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar 16 horas. Se destilou o isopropanol em o vaporizador giratório. De este modo se obteve o exemplo 49 com um rendimento de 531 mg (100%), ponto de fusão: 50-54 °C.

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

Se diluiu a ketona (Ket-10) (461 mg, 2.12 mmol) e o indol (Ind-18) (615 mg, 2.12 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) sob atmosfera de argón. Logo, se adicionou rapidamente ácido trifluormetanosulfónico (230 µl, 2.64 mmol) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se basificou a
 5 mescla com 1N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo dessecadas ao vácuo. o resíduo se depurou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/MeOH (9:1 – 4:1 – 1:1). Rendimento: 560 mg (54%).

10 Exemplo 52: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-1H-benzo [d]imidazol-1-il)etil)-5flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-19) (668 mg, 2.39 mmol) e a ketona (Ket-3) (553 mg, 2.39 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluormetanosulfónico (0.64 ml, 7.2 mmol). A mescla se agitou durante 72 horas a
 15 temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom caro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida duas vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e a solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante
 20 cromatografia instantânea com EE / EtOH (9:1 – 1:2).

Rendimento: 395 mg (52, 33%) sustância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆) □ ppm: 1.23 (2H, m), 2.06 (2H, m); 2.41 (6H, bs); 3.22 (2H, t); 3.22 (2H, t), 3.33 (2H, s), 4.43 (2H, t), 5.58 (1H, m), 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).

Exemplo 53: $(\pm)$ -(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-19) (977 mg, 3.5 mmol) e a ketona (Ket-4) (690 mg, 3.5 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluormetanosulfônico (0.93 ml, 10.5 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais, se separaram as fases, se extraiu a fase líquida dos vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e se concentrou a solução ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4).

Rendimento: 522 mg (33%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆) □ ppm: 0.88 (3 H, t), 1.23 (10 H, m); 2.11 (3 H, bs); 2.22 (6 H, bs); 3.22 (2 H, t), 4.43 (2 H, t), 5.62 (1 H, s), 6.86 (1 H, m), 7.20 (4 H, d), 7.41 (1 H, d), 7.86 (1 H, s); 10.83 (1 H, s).

Exemplo 54: $(\pm)$ -(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-19) (600 mg, 2.14 mmol) e a ketona (Ket-10) (466 mg, 2.14 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluormetanosulfônico (0.57 ml, 6.4 mmol). A mescla se agitou durante 72 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais, se separaram as fases, se extraiu a fase líquida dos vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e se concentrou a

solução ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (9:1 – 1:2)

Rendimento: 886 mg (87%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.66 (2 H, m), 1.91 (2 H, m); 2.08 (6 H, bs); 3.13 (2 H, t); 4.31 (2 H, t), 5.85 (1 H, s), 6.82 (1 H, m), 7.20 (9 H, m), 7.64 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 10.76 (1 H, s).

Exemplo 55: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-20) (739 mg, 3.00 mmol) e a ketona (Ket-3) (694 mg, 3.0 mmol) a temperatura ambiente em CH₂Cl₂ absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluormetanosulfônico (1.35 g, 0.80 ml, 9.0 mmol). Logo se precipitou um óleo negro. A mescla se agitou durante 2 dias a temperatura ambiente. Adicionou-se 1N de NaOH (30 ml) e se agitou a mescla durante 20 minutos. As fases orgânicas foram separadas e se extraiu a fase líquida com CH₂Cl₂, (2 x 30 ml). Todas as fases orgânicas se enxaguaram com água (15 ml), se dessecaram com Na₂SO₄, se filtraram e se concentraram ao vácuo. Mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e acetonitrilo / metanol / 1 N de uma solução líquida de cloreto de amônio (9:1:1) se obteve como primeira fração Ind-20 e como segunda fração o produto purificado. A segunda fração se concentrou ao vácuo, se basificou com 2N de NaOH, se extraiu dos vezes com CH₂Cl₂, se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou em vácuo.

Rendimento: 764 mg (55, 55%) substância sólida incolor.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.37 (2 H, m), 1.49 (4 H, m); 1.95 (2 H, m); 2.31 (6 H, s); 2.41 (8 H, m), 2.80 (4 H, m), 5.91 (1 H, s), 6.83 (1 H, m), 7.20 (7 H, m), 10.73 (1 H, s).

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

Se diluiu o indol (Ind-20) (1.06 mg, 4.30 mmol) e a ketona (Ket-4) (848 mg, 4.30 mmol) a temperatura ambiente em CH₂Cl₂ absoluto (50 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.96 g, 1.15 ml, 12.9 mmol). Logo se precipitou um óleo negro. A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Adicionou-se 1N de NaOH (50 ml) e se agitou a mescla durante 20 minutos. As fases orgânicas foram separadas e se extraiu a fase líquida com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Todas as fases orgânicas se enxaguaram com água (20 ml), se dessecaram com Na₂SO₄, se filtraram e se concentraram ao vácuo. Mediante cromatografia instantânea (9:1:1) se obteve como primeira fração indol (Ind-20) e como segunda fração o produto purificado. A segunda fração se concentrou ao vácuo, se basificou com 2N de NaOH, se extraiu dos vezes com CH₂Cl₂, se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou em vácuo.

Rendimento: 1.08 mg (56, 59%) substância sólida incolor.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (3 H, t), 1.25 – 1.61 (10 H, m); 1.79 (2 H, m); 1.96 (2 H, m); 2.21 (6 H, s), 2.39 (8 H, m), 2.83 (2 H, m), 5.97 (1 H, s), 6.81 (1 H, m), 7.16 (2 H, m), 10.79 (1 H, s).

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

Se diluiu o indol (Ind-20) (640 mg, 2.60 mmol) e a ketona (Ket-10) (565 mg, 2.60 mmol) a temperatura ambiente em CH₂Cl₂ absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.17 g, 0.69 ml, 7.8 mmol). Logo se precipitou um óleo negro. A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Se adicionou 1N de NaOH (30 ml) e se agitou a mescla durante 20

minutos. A fase orgânica foi separada e se extraiu a fase líquida duas vezes com CH_2Cl_2 , (cada vez com 30 ml). Todas as fases orgânicas se enxaguaram com água (15 ml), se dessecaram com Na_2SO_4 , se filtraram e se concentraram ao vácuo. Mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e acetonitrilo / metanol / 1N de solução líquida de cloreto de amônio (9:1:1) se obteve como primeira fração o indol (Ind-20) e como segunda fração o produto purificado. A segunda fração se concentrou ao vácuo, se basificou com 2N de NaOH, se extraiu duas vezes com CH_2Cl_2 , se dessecou com Na_2SO_4 e se concentrou em vácuo.

Rendimento: 4.04 mg (35%) substância sólida incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.37 -1.49 (6 H, m), 1.74 (2 H, m); 2.06 (6 H, s); 2.27 (6 H, m), 2.73 (4 H, m), 6.21 (1 H, s), 6.81 (1 H, m), 7.08 -7.47 (7 H, m), 10.72 (1 H, s).

Exemplo 58: ($\pm$)-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol, citrato (1:1)

Se diluiu a ketona (Ket-10) (1.73 mg, 8.0 mmol) e o indol (Ind-21) (1.82 mg, 8.0 mmol) em diclorometano (100 ml). Logo se adicionou pouco a pouco ácido trifluorometanosulfônico (em total, 3.12 ml, 36 mmol em o lapso de 3 dias). Para acondicionar se combina a mescla com 2N de NaOH (150 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e a fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 25 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e se concentraram ao vácuo. o resíduo se purificou mediante cromatografia instantânea com metanol

Rendimento: 0.209 g (7%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.49 -1.69 (6 H, m), 2.02 – 2.18 (10 H, m); 2.44 (4 H, m); 2.70 (2 H, m), 2.93 (2 H, t), 3.43 (2 H, t), 6.14 (1 H, m), 7.07 (2 H, m), 7.26 (5 H, m), 7.47 (2 H, m); 8.40 (1 H, s).

Exemplo 59: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-22) (750 mg, 3.25 mmol) e a ketona (Ket-3) (752 mg, 3.25 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml). Mescloou-se rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.87 ml, 9.8 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente, precipitando se o óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1 N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando durante 20 minutos mais. As fases foram separadas, se extraiu duas vezes a fase líquida com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e a solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4).

Rendimento: 387 g (27%) substância sólida incolor.

Ponto de fusão: 175 – 183 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.37 (1 H, m), 1.97 (3 H, m); 2.31 (6 H, bs); 2.72 (4 H, m), 3.24 (2 H, t), 4.56 (2 H, t), 6.86 (1 H, m), 7.22 (7 H, m), 7.62 (1 H, s), 8.00 (1 H, s); 10.91 (1 H, s).

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

Se diluiu o indol (Ind-22) (825 mg, 3.58 mmol) e a ketona (Ket-4) (707 mg, 3.58 mmol) em diclorometano absoluto (25 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.96 ml, 10.8 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente, precipitando se o óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1 N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando durante 20 minutos mais. As fases foram separadas, se extraiu duas vezes a fase líquida com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e a

solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4).

Rendimento: 514 g (35%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (3 H, t), 1.33 (6 H, m); 1.77 (3 H, m); 1.99 (1 H, m), 2.28 (6 H, bs), 2.38 (2 H, m), 3.25 (2 H, t), 5.83 (1 H, s), 6.87 (1 H, m), 7.22 (2 H, m); 7.64 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 10.92 (1 H, s).

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

Se diluiu o indol (Ind-22) (600 mg, 2.6 mmol) e a ketona (Ket-10) (565 mg, 2.6 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.7 ml, 7.8 mmol). A mescla se agitou durante 20 horas a temperatura ambiente, precipitando-se o óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1 N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando durante 20 minutos mais. As fases foram separadas, se extraiu duas vezes a fase líquida com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e a solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4).

Rendimento: 803 g (72%) substância sólida incolor, *ponto de fusão*: 90 – 97 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.68 (1 H, m), 2.10 (6 H, s); 2.39 (1 H, m); 2.62 (2 H, m), 3.20 (2 H, t), 4.47 (2 H, t), 6.06 (1 H, t), 6.81 (1 H, m), 7.16 (5 H, m), 7.46 (2 H, m); 7.66 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 10.82 (1 H, s).

Exemplo 62: 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4,b]indol]-4-amina, diastereómero mais apolar

Se diluiu triptamina (Ind-1) (2.43 g, 15.2 mmol) e a ketona (Ket-14) (3.0 g, 15.2 mmol) em metanol absoluto (90 ml) e se agitou durante 25 horas a temperatura

ambiente. Logo, a mescla reativa foi concentrada. o resíduo se diluiu em 1,2-dicloroetano absoluto (150 ml), se mesclou rapidamente com ácido trifluoracético (10.4 ml, 15.5 g, 136 mmol) e se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. A solução marrom foi mesclada sob congelamento com 1 N de soda cáustica (130 ml) e agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente. As fases de a solução foram separadas. A fase líquida foi extraída com 1,2-diclorometano (2 x 70 ml). As fases orgânicas foram purificadas, enxaguadas com água (50 ml), dessecadas e concentradas. o resíduo oleoso marrom se mesclou com metanol (60 ml) produzindo se uma cristalização. A suspensão seguiu agitando se durante 10 minutos mais. Os cristais incolores foram extraídos e enxaguados com metanol (60 ml) (128 g). Tratou-se de uma espiroamina mais apolar pura. o filtrado foi concentrado e a sustância sólida marrom foi mesclada de novo com metanol (50 ml) e agitada durante 1 hora em um banho de gelo. Depois de extrair e enxaguar com metanol frio (20 ml), pode extrair se 673 mg de a espiroamina mais apolar. o filtrado foi concentrado e o resíduo separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (130 g): metanol (500 ml), metanol / trietilamina (100 : 1, 1.5 l)]. A espiroamina mais apolar se obteve junto com impurezas (1.02 gol). Esta fração foi mesclada com metanol frio (10 ml) e extraída. A sustância sólida obtida (332 mg) foi um produto apolar puro. Se obteve a espiroamina mais apolar com um rendimento general de 44% (2.28 g) com um ponto de fusão de 180 – 182° C. A espiroamina mais polar se obteve em outra fração com um rendimento de 12% (622 mg) com um ponto de fusão de 93 - 96 °C.

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

Se diluiu ácido 3,3-dimetilbutírico cloruro (0.246 ml, 238 mg, 1.77 mmol) sob atmosfera de argón em diclorometano absoluto (5 ml) e se mesclou a temperatura ambiente com a espiroamina apolar assim obtida (200 mg, 0.59 mmol), diluída em diclorometano (15 ml) em o lapso de 30 minutos. Depois de um tempo de reação de 24 horas, se mesclou a solução reativa amarela com água (10 ml) e 1N de soda cáustica (5 ml) e se agitou durante 1 hora. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (20 ml), dessecadas e concentradas. De este modo se obteve um óleo coloreado (322 mg) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (40 g): etilacetato / metanol (4:1, 400 ml), metanol (300 ml)]. A olefina desejada foi isolada com um rendimento de 58% (150 mg) com um ponto de fusão de 139 – 142 °C.

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

Se diluiu a olefina assim obtida (82 mg, 0.187 mmol) em metanol (20 ml) e se mesclou com paládio ao carbono 5% (16 mg). A mescla reativa foi hidratada a temperatura ambiente, durante 4,5 horas a uma pressão de 3 bar. A transformação foi completa. o catalisador foi separado a través de celite e o filtrado foi concentrado. o resíduo sólido (84 mg) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g): etilacetato / metanol (4:1, 150 ml), metanol (300 ml)]. Obteve-se a amida mais polar com um rendimento de 83% (68 mg).

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

Se diluiu a amida mais polar assim obtida (47 mg, 0.107 mmol) em etanol (1 ml) e se mesclou com ácido cítrico (23 mg) diluído em etanol (1 ml). Devido a que ao cabo de 6 horas no se realizou nenhuma cristalização, se combinou lentamente a mescla

com dietiléter (15 ml) e se agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. o solvente foi decantado. A substância sólida incolor obtida foi levada ao tubo de descarga e dessecada. Obteve-se o citrato 62 com um rendimento de 69% (46 mg).

Exemplo 63: $(\pm)$ -N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida

Se diluiu a ketona (Ket-10) (234 mg, 1.08 mmol) e o indol (Ind-2) (219 mg, 1.08 mmol) em diclorometano absoluto (10 ml) sob atmosfera de argón, e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (188 μ L/2.16 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Logo, se alcalinizou com 1 N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos mais a temperatura ambiente. As fases foram separadas. Se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CH/EE (1:1 – 1:4), EE / EtOH (4:1 – 1:1), (metanol + TEA ao 1%). As frações foram mescladas com 1N de NaOH e extraídas com diclorometano (2 x 10 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo.

Rendimento: 86 g (63, 19%).

Exemplo 64: $(\pm)$ -N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil-1enil)-1H-indol-3-il)etil-3,3-dimetilbutanamida

A substância descrita em o exemplo 62 $(\pm)$ -N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil-3,3-dimetilbutanamida também se usa como Exemplo 64.

Exemplo 65: $(\pm)$ -N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-flúor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol, citrato (1:1)

Diluiu-se uma solução de Ind-26 (160 g, 7.63 mmol) e a Ket-10 (165 g, 7.63 mmol) em diclorometano anidro (40 ml) a temperatura ambiente e se mesclou com ácido

trifluorometanosulfônico (1.52 g, 10.1 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Logo, se mesclou a solução reativa com 0.5 M de soda cáustica (10 ml) e se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. As fases foram separadas e se extraiu a fase líquida com etilacetato (3 x 30 ml). Todas as

5 fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo. o resíduo se purificou mediante cromatografia instantânea (200 g, 20 x 5.6 cm) com cloroformo / metanol (10:1). o resíduo foi absorvido em 1 N de soda cáustica e extraído com diclorometano (3 x 40 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo. o resíduo (100 mg, 0.24

10 mmol) se mesclou com DL-metionina (107 mg, 0.72 mmol) em diclorometano (10 ml) com ácido metanosulfônico (69 mg, 0.72 mmol) e se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. Depois de adicionar mais ácido metanosulfônico (69 mg, 0.72 mmol), se agitou a mescla reativa durante o fim de semana, logo se mesclou com 1 N de soda cáustica (30 ml) e se extraiu com diclorometano (3 x 40 ml). Todas

15 as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo.

Rendimento (Exemplo 65): 63 mg (66%). Sustância sólida incolor

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.57 – 1.80 (m, 3H), 2.09 (s, 6H); 2.41 (d, J = 17.1 Hz, 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

20 (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).

Exemplo 66. (±)-(2-(2-(4-benzil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)-5-flúor-1H-indol-3-il)etanol

Se mesclou uma solução de Ket-2 (700 mg, 2.44 mmol) e 5-fluorotriptofol (Ind-4) (449 mg, 2.5 mmol) em diclorometano anidro (25 ml) e se mesclou sob congelamento com ácido trifluorometanosulfônico (450 mg, 265 μ L, 3 mmol) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Para controlar a transformação, se tomou uma mostra (0.5 ml), se avó com 0.5 N de soda cáustica e se dessecou a fase orgânica com sulfato de sódio. Sob congelamento se adicionou ácido trifluorometanosulfônico (450 mg, 265 μ L, 3 mmol) e se agitou a mescla durante o fim de semana a temperatura ambiente. Logo, se combinou a mescla reativa com 0.5 N de soda cáustica (10 ml), se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml), se dessecaram todas as fases orgânicas com sulfato de sódio e se concentraram ao vácuo. o produto bruto se purificou mediante cromatografia instantânea (200 g, 20 x 5.7 cm) com metanol.

Rendimento (66): 60 mg (0.1%), substância sólida amarela. Ponto de fusão: 91-97 °C
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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).

Exemplo 67. ($\pm$)-(2-(flúor-2(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol (67)

Se mesclou uma solução de Ket-8 (486 mg, 2 mmol) e 5-fluorotriptofol (Ind-4) (358 mg, 2 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) a -5 – 10 °C com ácido trifluorometanosulfônico (399 mg, 232 μ L, 2.66 mmol) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Depois de adicionar 0.5 M de soda cáustica (10 ml), se separaram as fases e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo. o produto bruto (546 mg) se purificou mediante cromatografia instantânea

(18 g, 20 x 1.5 cm) com etilacetato / ciclohexano (1:9 – 2:1) e se purificou com trietilamina ao 1%.

Rendimento: 140 mg (17%), substância sólida branca. Ponto de fusão: 188-191 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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 = 231 Hz).

Exemplo 68: 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitril, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 69: 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitril, citrato (1:1), diastereómero polar

2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 22 (280 mg, 0.758 mmol) em metanol (100 ml) e se mesclou com paládio ao carbono (5%; 110 mg). Hidratou-se a mescla reativa durante 4.5 horas a 40 °C e a uma pressão de 3 bar. A transformação foi completa. O catalisador foi separado a través de celite e o filtrado foi concentrado. o resíduo sólido foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / metanol (20:1, 200 ml), etilacetato / metanol (10:1, 200 ml), etilacetato / metanol (4:1, 350 ml), metanol (200 ml)]. Se obteve o diastereómero mais apolar com um rendimento de 27% (77 mg) com um ponto de fusão de 205 – 213 °C e o

diastereómero mais polar com um rendimento de 55% (155 mg) com um ponto de fusão de 175 – 182 °C.

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

5 Se diluiu 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, (diastereómero apolar) (72 mg, 0.194 mmol) a 60 °C in etanol (9 ml) e se mesclou com uma solução etanólica (2 ml) de ácido cítrico (41 mg, 0.213 mmol). De imediato começou a precipitação. Depois de um tempo de reação de 16 horas a temperatura ambiente, se separou o citrato incolor mediante filtração e se enxaguou com etanol
10 (2 ml). Se obteve o exemplo 68 com um rendimento de 46% (50 mg) com um ponto de fusão de 249 – 255 °C.

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

Se diluiu 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo,
15 (diastereómero polar) (158 mg, 0.425 mmol) a 60 °C in etanol (7 ml) e se mesclou com uma solução etanólica (2 ml) de ácido cítrico (91 mg, 0.47 mmol). Depois de um tempo de reação de 16 horas a temperatura ambiente, se separou o citrato incolor mediante filtração e se enxaguou com etanol (3 ml). Se obteve o exemplo 69 com um rendimento de 51% (122 mg) com um ponto de fusão de 193 – 195 °C.

20 Exemplo 70: 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitril, citrato (2:1), diastereómero apolar

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

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

Se diluiu a ketona (Ket-4) (517 mg, 2.62 mmol) e o indol (Ind-6) (410 mg, 2.62 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml), se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.256 ml, 432 mg, 2.88 mmol) e se agitou durante 5 dias a temperatura ambiente. Mesclou-se a mescla transparente com água (20 ml) e 1N de soda cáustica (15 ml) e agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas foram purificadas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas e concentradas. o resíduo remanente foi um óleo marrom (942 mg) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (70 g): etilacetato (700 ml), etilacetato / metanol (10:1, 200 ml), etilacetato / metanol (4:1: 750 ml), metanol (200 ml)]. Se obteve ($\pm$)-2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-3-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo como um óleo coloreado, com um rendimento de 33%, (289 mg).

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

Diluiu-se ($\pm$)-2-(4-butil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (266 mg, 0.79 mmol) em metanol (85 ml) e se mesclou com paládio ao carbono (5%; 110 mg). Hidratou-se a mescla reativa durante 40 °C a uma pressão de 3 bar. A transformação foi completa. o catalisador foi separado a través de celite e se concentrou o filtrado. o resíduo sólido (239 mg) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (40 g): etilacetato / metanol (10:1, 200 ml), etilacetato / metanol (4:1, 250 ml), metanol (400 ml)]. Obteve-se 2-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereoisomero mais apolar) com um rendimento de 11% (30 mg) com um ponto de fusão de 176 – 180 °C e o diastereoisomero mais polar com um rendimento de 57% (151 mg) com um ponto de fusão de 162 – 166 °C.

2-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato (2:1),
diastereómero apolar

Se diluiu 2-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
(diastereoisomero mais apolar) (30 mg, 0.089 mmol) em metanol (3 ml) a 60 °C e se
5 mesclou com uma solução etanólica (2 ml) de ácido cítrico (19 mg, 0.098 mmol).
Depois de um tempo de reação de 20 horas, se concentrou a solução a 1 ml, se
mesclou com dietiléter (20 ml) e se agitou durante 15 minutos. o citrato incolor foi
separado mediante filtração e enxaguado com dietiléter (2 ml). Obteve-se o
exemplo 70 com um rendimento de 45% (21 mg).

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

Se diluiu 2-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo
(diastereoisomero mais apolar) (144 mg, 0.426 mmol) em metanol (6 ml) a 60 °C e
se mesclou com uma solução etanólica (3 ml) de ácido cítrico (90 mg, 0.47 mmol).

15 Depois de um tempo de reação de 18 horas, se concentrou a solução pouco clara a
1 ml, se mesclou com dietiléter (20 ml) e se agitou durante 15 minutos. o citrato
incolor foi separado mediante filtração e enxaguado com dietiléter (3 ml). Obteve-se
o exemplo 71 com um rendimento de 76% (171 mg).

Exemplo 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 diluiu o exemplo 23 (200 mg, 0.562 mmol) em metanol (30 ml) e se mesclou com
paladio ao carbono (5%; 75 mg). Hidratou-se a mescla reativa durante 20 horas a
25 uma pressão de 3 bar. A transformação foi completa. o catalisador foi separado a

través de celite e se concentrou o filtrado. o resíduo sólido (150 mg) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / metanol (4:1, 250 ml), metanol (300 ml)]. Se obteve 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero polar) com um rendimento de 50% (100 mg) com um
5 ponto de fusão de 235 – 240 °C.

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

Se diluiu 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (diastereómero polar) (95 mg, 0.265 mmol) em etanol (7 ml) e se mesclou com ácido
10 cítrico (56 mg) diluído em etanol (2 ml). Devido a que depois de 16 horas não teve cristalização, se concentrou a mescla a 2 ml, se mesclou com dietiléter (30 ml) e se agitou a temperatura ambiente durante 10 minutos. o solvente foi decantado. A substância sólida incolor resultante foi levada umedecida ao tubo de descarga e dessecada. Se obteve o exemplo 72 com um rendimento de 75% (90 mg) com um
15 ponto de fusão de 257 – 261 °C.

Exemplo 73: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 74: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

20 (±)-[1-benzil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-dimetilamina

Se diluiu a ketona (Ket-3) (393 mg, 1.7 mmol) junto com o indol (Ind-7) (340 mg, 1.7 mmol) em diclorometano (20 ml). Logo, se adicionou ácido trifluorometanosulfônico (0.17 ml, 287 mg, 1.9 mmol) e a mescla tornou se escura. Se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. o desenvolvimento de a mescla se observou mediante
25 cromatografia de capa delgada. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa

com 1N de NaOH (10 ml) e se agitou durante 10 minutos. A cor trocou de vermelho escuro a marrom claro. Depois de a separação de fases, a fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas, filtradas e concentradas ao vácuo. Obteve-se 1,25 g de um óleo marrom que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (80 g): etilacetato / metanol (10:1; 1500 ml)]. Se obteve (±)-[1-benzil-4-(3-metil-trifluorometil-1H-indol-2-il)-ciclohex-3-enil]-dimetilamina como substância sólida incolor, com um rendimento de 31%, (220 mg) com um ponto de fusão de 119 – 120 °C.

N-[1-benzil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohex]-N,N-dimetiamina

(diastereómero apolar e polar)

Se diluiu (±)-[1-benzil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-dimetiamina (220 mg, 0.53 mmol) sob esquentamento em metanol (50 ml) e se mesclou com Pd/C (5%, 100 mg) sob atmosfera de argón. Se hidratou a uma pressão de 3 bar durante 4 horas a uma temperatura de 40 °C. Logo, se extraiu o catalisador a través de celite e se concentrou o filtrado. o resíduo incolor sólido foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / metanol (20:1; 500 ml); (4:1, 300 ml); (2:1, 300 ml)]. Se isolou N-[1-benzil-4-(3-metil-5-trifluorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-dimetiamina (diastereoisomero mais apolar) com um rendimento de 46 mg (21 %) como substância sólida incolor, com um ponto de fusão de 180 – 210 °C. o diastereoisomero mais polar se obteve com um rendimento de 152 mg (69%) como substância sólida incolor com um ponto de fusão de 166 - 174 °C.

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina, citrato (2:1) – diastereómero apolar (73)

Se diluiu N-[1-benzil-4-(3-metil-5-triflúorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-dimetiamina (diastereoisomero apolar) (46 mg, 0.11 mmol) em metanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (23 mg, 0.122 mmol) diluído em etanol quente (2 ml). Depois de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, começou a precipitar se uma substância sólida incolor. A mescla reativa foi mesclada com dietiléter (5 ml) e agitada durante 16 horas. Logo, se extraiu. Se obteve o exemplo 73 com um rendimento de 42% (28 mg) com um ponto de fusão de 201-203 °C.

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-triflúorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina, citrato (1:1) – diastereómero polar

Se diluiu N-[1-benzil-4-(3-metil-5-triflúorometil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-dimetiamina (diastereoisomero polar) (135 mg, 0.33 mmol) em etanol (20 ml) e se mesclou com ácido cítrico (70 mg, 0.36 mmol) diluído em etanol quente (5 ml). A solução incolor transparente foi agitada durante 24 horas e logo se concentrou quase à metade. Depois de agitar durante 2 horas mais a temperatura ambiente, pode extrair se o sedimento precipitado. Se obteve o exemplo 74 com um rendimento de 76% (151 mg) com um ponto de fusão de 158-165 °C.

Exemplo 75: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-triflúorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina, citrato (1:1) – diastereómero polar

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-triflúorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina

(diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 24 (110 mg, 0.29 mmol) sob atmosfera de argón em metanol (25 ml) e se mesclou com Pd/C (5%, 50 mg). Hidratou-se a uma pressão de 3 bar durante 3 horas a temperatura ambiente. Logo, se extraiu o catalisador a través de celite e se concentrou o filtrado. Se separou o resíduo incolor sólido mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g): etilacetato / metanol (4:1; 500 ml); (1:1, 300

ml)]. Se obteve 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina (diastereómero polar) com um rendimento de 83 mg (75%) como substância sólida incolor com um ponto de fusão de 141-146 °C. O diastereoisomero mais apolar se isolou com um rendimento de 10 mg (9%) como óleo incolor.

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

Se diluiu (1r,4s)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina mais polar (82 mg, 0.21 mmol) em metanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (44 mg, 0.23 mmol), diluído em etanol quente (2 ml). Se agitou a
10 solução incolor transparente durante 24 horas e logo se concentrou. Depois de adicionar dietiléter (10 ml) se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente e logo se extraiu o sedimento. Se obteve o exemplo 75 com um rendimento de 78% (94 mg) com um ponto de fusão de 191 - 193 °C.

Exemplo 76: N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)-1-
15 fenilciclohexamina, citrato (1:1) diastereómero polar

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

Se mesclou o exemplo 25 (420 mg, 1.05 mmol) com HBr / ácido acético glacial 33%, HBr, 22 ml). Agitou-se a suspensão uns 10 minutos hasta que se dissolveu
20 completamente. Logo, se adicionou a mescla à temperatura ambiente pó de Sn (1.22 g, 10.5 mmol) em o lapso de 40 minutos pouco a pouco. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa 1.5 horas mais e para recondicionar se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. Se basificou o resíduo resultante mediante a adição de 5N de NaOH (40 ml). A solução obtida se extraiu
25 com diclorometano (4 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com

Na₂SO₄ e logo concentradas. o resíduo (420 mg) se separou mediante cromatografia [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / ciclohexano (1:1; 500 ml); etilacetato (500 ml); etilacetato / metanol (2:1; 450 ml)]. Se obteve N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluórometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereómero polar) com um rendimento de 176 mg (42%) como substância sólida incolor com um ponto de fusão de 244-251 °C. Se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 13 mg (3%) como substância sólida incolor com um ponto de fusão de 204 – 217 °C.

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluórometil)-1H-indol-2-il)fenilciclociclohexamina, citrato (1:1) – diastereómero polar

Se diluiu N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluórometil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereoisomero polar) (170 mg, 0.42 mmol) em etanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (89 mg, 0.46 mmol) diluído em etanol quente (2 ml). Depois de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, começou a precipitar se uma substância sólida incolor. Al cabo de uma hora, se extraiu. Se obteve o exemplo 76 com um rendimento de 76% (188 mg) com um ponto de fusão de 243 - 247 °C.

Exemplo 77: 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 78: 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero apolar e polar)

Hidratação com HBr/Sn

Se diluiu o exemplo 26 (200 mg, 0.55 mmol) com HBr / ácido acético glacial 33%, HBr, 20 ml). Logo, se adicionou a mescla à temperatura ambiente pó de Sn (700

mg, 5.9 mmol) en o lapso de 60 minutos pouco a pouco. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa 60 minutos mais. Para recondicionar, se combinou a mescla com etanol (20 ml) e se concentrou a mescla reativa em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou mediante a adição de 5N de NaOH (40 ml). A solução obtida se mesclou e extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o resíduo obtido (200 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: isômero apolar EtOAc, isômero polar EtOAc/EtOH 2:1)). Se obteve 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (o diastereoisomero mais apolar) com um rendimento de 87 mg (43%). o diastereoisomero mais polar se precipitou com um rendimento de 35 mg (17%).

Hidratação com H₂/Pd

Se diluiu o exemplo 26 (137 mg, 0.38 mmol) em etanol (30 ml), se mesclou com o catalisador (Pd/carbono, 5%, 100 mg) e se hidratou durante 2 horas a temperatura ambiente com uma pressão de hidrogeno de 3 bar. o resíduo sólido obtido depois de separar o catalisador e retirar o solvente (128 mg) foi purificado mediante cromatografia em coluna (eluente: isômero apolar EtOAc, isômero polar EtOAc/EtOH 2:1). Se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 40 mg (29%) e o diastereoisomero mais polar se precipitou com um rendimento de 55 mg (40%).

1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1) (diastereómero apolar)

Se diluiu 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (isômero apolar, 72 mg, 0.2 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (40 mg, 0.21 mmol), diluído em isopropanol quente (1

ml). Se esfriou a solução a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento originado se separou mediante um filtro. Se obteve o exemplo 77 com um rendimento de 87 mg (94%, ponto de fusão: 228-233 °C, a partir de 140 °C, transformação a cristal).

- 5 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1)
(diastereómero polar)

Se diluiu (1s,4s)-1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (isômero polar, 80 mg, 0.22 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (3 ml) e se mesclou com ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol), diluído em isopropanol quente (2
10 ml). Esfriou-se a solução a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento originado se separou mediante um filtro. Se obteve o exemplo 78 com um rendimento de 84 mg (68%, ponto de fusão: 183-184 °C).

Exemplo 79: 1-butil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, cloridrato

- 15 1-butil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (1 diastereómero)
Se diluiu 5-flúor-3-metilindol (Ind-8) (596 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (788 mg, 4 mmol) em diclorometano (30 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (500 µl, 5.63 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou a mescla trietilsilano (2 ml, 12.4 mmol).
20 A solução reativa se agitou durante 60 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 2N de NaOH (30 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases, a fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 15 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas. o produto bruto obtido (1,4 g) se
25 purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): etilacetato (500

ml)]. Obteve-se 1-butil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina como substância sólida branca, com um rendimento de 266 mg (22%). Obteve-se só um de dois diastereoisômeros possíveis.

1-butil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, cloridrato

5 Se diluiu 1-butil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (266 mg, 0.8 mmol) em etil metil keton (30 ml). Logo, a temperatura ambiente se pipetou Me_3SiCl (205 μl , 1.6 mmol) e se agitou durante 1 hora. Precipitou-se um sedimento branco. Se extraiu o sedimento, se enxaguou com etil metil ketona (2 x 5 ml) e logo se dessecou. o exemplo 79 (193 mg, ponto de fusão: 255-265 ° C) foi uma
10 substância sólida branca.

Exemplo 80: 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 81: 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

15 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol (base livre do Exemplo 28) (420 mg, 1,2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33% HBr, 25 ml). Logo, se adicionou à mescla a temperatura ambiente pó de Sn (1.4 g, 12
20 mmol) em o lapso de 40 minutos de a pouco. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa durante outros 60 minutos. Para recondicionar, se basificou o resíduo com a adição de 5N de NaOH (40 ml). A solução obtida foi mesclada com diclorometano e extraída (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram mescladas com MgSO_4 e logo concentradas. o resíduo obtido (360 mg) se levou a ebulição em
25 etanol (30 ml) precipitando se só parcialmente a substância em forma de solução. Se

deixou repousar a mescla durante 1 hora a 5 °C e logo se separo a sustância sólida. De este modo, se obteve 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexamina (isômero mais apolar) com um rendimento de 256 mg (60%, ponto de fusão: 199 – 205 °C).

- 5 A soda cáustica etanólica foi concentrada. o resíduo resultante (162 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc /EtOH 2:1). De este modo se obteve 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexamina (isômero mais polar) com um rendimento de 150 mg (35%).

4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexamina, citrato (2:1)

- 10 diastereómero apolar

Se diluiu 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (isômero mais apolar) (250 mg, 0.71 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (300 ml) e se mesclou com ácido cítrico (138 mg, 0.72 mmol), diluído em isopropanol quente (5 ml). Se concentrou a solução a aprox. 130 ml, se esfriou a solução a 5 °C

- 15 (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento originado foi retirado mediante um filtro. Se obteve o exemplo 80 com um rendimento de 218 mg (68%, ponto de fusão: 224 - 229 °C, a partir de 205 °C, transformação a cristal).

4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1)

diastereómero polar

- 20 Se diluiu 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (isômero mais polar, 150 mg, 0.43 mmol) a temperatura de ebulição em metanol (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (84 mg, 0.44 mmol), diluído em metanol quente (2 ml). Se concentrou a solução. o resíduo obtido se esquentou com isopropanol (10 ml) depois de que a sustância seguiu sem dissolver se. Se deixou repousar a mescla
- 25 durante 1 hora a 5 °C. Logo, a sustância sólida foi retirada mediante um filtro. Se

obteve o exemplo 81 com um rendimento de 131 mg (56%, ponto de fusão: 190 - 194 °C).

Exemplo 82: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[b]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

5 Se diluiu 1-[2-(5-flúor-1H-indol-3-il)-etil]-1H-benzimidazol (Ind-19) (977 mg, 3.5 mmol) junto com a ketona (Ket-4) (690 mg, 3.5 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.93 ml, 10.5 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente, depois do qual se precipitou um óleo marrom caro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20
10 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando uns 20 minutos mais, se separaram as fases, se extraiu a fase líquida dos vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e a solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4).

15 *Rendimento:* 522 mg (33%), sustância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (3 H, t), 1.23 (10 H, m); 2.11 (3 H, bs); 2.22 (6 H, bs), 3.22 (2 H, t), 4.43 (2 H, t), 5.62 (1 H, s), 6.86 (1 H, m), 7.20 4 H, m), 7.41 (1 H, d), 7.86 (1 H, s), 10.83 (1 H, s).

4-(-3-(2-(1H-benzo[b]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

20 Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (450 mg, 0.98 mmol) em HBr / ácido acético glacial (35 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.25 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH
25 (50 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi

extraída dos vezes com CH_2Cl_2 , todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na_2SO_4 e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4 – EtOH).

Rendimento: 304 mg (67%), diastereómero apolar

5 110 mg (26%), diastereómero polar

O composto polar (107 mg, 0.232 mmol) se diluiu em etanol quente (4 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (45 mg, 0.232 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida originada e se dessecou ao vácuo.

10 *Rendimento:* 115 mg (Exemplo 82; 76%), substância sólida mais porosa.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.92 (3 H, t), 1.07 (2 H, m); 1.23 (4 H, m); 1.34 (2 H, m), 1.48 (2 H, m), 1.62 (2 H, m), 1.80 (2 H, m), 2.08 (1 H, m), 2.57 (10 H, m), 3.17 (2 H, t), 4.46 (2 H, t), 6.85 (1 H, m), 7.24 (4 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.63 (1 H, d), 7.79 (1 H, s), 10.77 (1 H, s), citrato.

15 Exemplo 83: 4-(-3-(2-(1H-benzo[b]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou à olefina o exemplo 54 (836 mg, 1.74 mmol) em HBr / ácido acético glacial (70 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (2.20 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a
20 mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 , todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na_2SO_4 e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (9:1 – 1:4).

25 *Rendimento:* 244 mg (29%), diastereómero apolar

367 mg (44%), diastereómero polar

O composto mais apolar assim obtido (225 mg, 0.468 mmol) se diluiu em etanol quente (8 m) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (90 ml, 0.469 mmol) diluído em etanol quente (5 ml). Depois de repousar duas horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a sustância sólida originada-

Rendimento: 206 mg (83, 65)

Ponto de fusão: 115 – 125 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.17 (2 H, m), 1.45 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.28 (1 H, t), 2.64 (6 H, m), 3.19 (2 H, t), 4.44 (2 H, t), 6.84 (1 H, m), 7.11 (2 H, m), 7.26 (8 H, m), 7.48 (1 H, m), 7.48 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 10.67 (1 H, s), citrato.

Exemplo 84: 4-(-3-(2-(1H-benzo[b]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu em quente o composto mais polar obtido em o exemplo 83 (346 mg, 0.72 mmol) em etanol (10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (138 mg, 0.72 mmol) em etanol quente (6 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a sustância sólida originada e se dessecou em vácuo.

Rendimento: 348 mg (72%), sustância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.21 (2 H, m), 1.45 (2 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.70 (4 H, m), 3.13 (2 H, t), 4.43 (2 H, t), 6.78 (1 H, m), 7.08 (1 H, m), 7.24 (3 H, m), 7.46 (5 H, d), 7.66 (1 H, d), 7.82 (1 H, s), 10.41 (1 H, s), citrato.

Exemplo 85: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-pirrolidin-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-36) (700 mg, 3.0 mmol) e a ketona (Ket-3) (697 mg, 3.0 mmol) a temperatura ambiente em CH₂Cl₂ absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.36 g, 0.80 ml, 9.0 mmol). Logo, se precipitou um

óleo negro. A mescla se agitou durante 2 dias a temperatura ambiente. Se adicionou 1 N de NaOH (30 ml) e se seguiu agitando a mescla durante 20 minutos mais. Se separou a fase orgânica e a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (15 ml), dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas ao vácuo. Se obteve o indol como primeira fração mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e acetonitril / metanol / solução líquida de 1N de cloruro de amônio (9:1:1) e como segunda fração o produto purificado. A segunda fração foi concentrada ao vácuo, basificada com 2N de NaOH, dos vezes extraída com CH_2Cl_2 , dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 672 mg (50%), substância sólida incolor

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.40 (2 H, m), 1.67 (4 H, m); 2.01 (4 H, M); 2.31 (6 H, m), 2.45 (5 H, m), 2.75 (4 H, m), 5.89 (1 H, bs), 6.83 (1 H, m), 7.20 (7 H, m), 10.76 (1 H, s).

1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-pirrolidin-1-etil)-1H-indol)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se diluiu a olefina assim obtida (650 mg, 1.46 mmol) em HBr / ácido acético glacial (ao 33%, 30 ml) e se mesclou a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos pouco a pouco com estanho (1.90 g). A mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se etanol, se separou o solvente ao vácuo e se dissolveu o resíduo com 5N de NaOH (60 ml) e CH_2Cl_2 (80 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 , todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na_2SO_4 , se filtraram e se concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (20:1 – 4:1, cada + trietilamina ao 1%).

Rendimento: 351 mg (54%), composto apolar que continha trietilamina

108 mg (17%), composto polar que continha trietilamina

Se diluiu em quente o composto mais apolar assim obtido (274 mg, 0.61 mmol) em etanol (4 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (118 mg, 0.61 mmol) em etanol (2 ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu a temperatura ambiente o
5 sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 339 mg (85, 87%)

Ponto de fusão: 200 – 202 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.17 (2 H, m), 1.43 (2 H, m); 1.67 (2 H, m); 1.96 (8 H, m), 2.38 (6 H, s), 2.59 (4 H, m), 2.86 (2 H, m), 3.11 (2 H, t), 6.81 (1 H, m), 7.24 (7 H,), 10.79
10 (1 H, bs), 11.1 (1 H, bs), citrato.

Exemplo 86: 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu em quente o composto mais polar obtido no Exemplo 85 (94 mg, 0.21 mmol) em etanol (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (40 mg, 0.21
15 mmol) em etanol (1 ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 76 mg (86, 57%); *Ponto de fusão:* sustância sólida amorfa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.73 (4 H, m), 1.91 (3 H, m); 2.02 (2 H, m); 2.36 (6 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.57 (4 H, m), 2.85-3.19 (7 H, m), 6.85 (1 H, m), 7.29 (7 H, m), 11.0 (1 H, s),
20 11.2 (2 H, bs), citrato.

Exemplo 87: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-36) (1.00 g, 4.3 mmol) e a ketona (Ket-4) (849 mg, 4.3 mmol) a temperatura ambiente em CH₂Cl₂ absoluto (50 ml) e se mesclou rapidamente com
25 ácido trifluorometanosulfônico (1.93 g, 1.15 ml, 12.9 mmol). Logo, se precipitou um

óleo negro. A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Se adicionou 1 N de NaOH (50 ml) e se seguiu agitando a mescla durante 20 minutos mais. Se separou a fase orgânica e a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas ao vácuo. Se obteve o indol como primeira fração mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e acetonitril / metanol / solução líquida de 1N de cloruro de amônio (9:1:1) e como segunda fração o produto purificado. A segunda fração foi concentrada ao vácuo, basificada com 2N de NaOH, dos vezes extraída com CH_2Cl_2 , dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo.

Rendimento: 668 mg (37%), substância sólida incolor

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.90 (3 H, t), 1.24 – 1.60 (6 H, m); 1.91 (4 H, m); 2.11 (2 H, m), 2.38 (2 H, m), 2.38 (6 H, s), 2.57 (4 H, m), 6.83 (1 H, m), 7.22 (2 H, m), 10.82 (1 H, s).

1-butyl-4-(5-fluor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) (87: diastereómero mais apolar)

Se diluiu a olefina assim obtida (640 mg, 1.55 mmol) em HBr / ácido acético glacial (ao 33%, 35 ml) e se mesclou a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos pouco a pouco com estanho (2.02 g). A mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se adicionou etanol, se separou ao vácuo a mescla de solventes e se dissolveu o resíduo com 5N de NaOH (60 ml) e CH_2Cl_2 (80 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 , todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na_2SO_4 , se filtraram e se concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (20:1 – 4:1, cada + trietilamina ao 1%).

Rendimento: 285 mg (44%), composto apolar que continha trietilamina

174 mg (27%), composto polar que continha trietilamina

Se diluiu em quente o composto mais apolar assim obtido (261 mg, 0.63 mmol) em etanol (ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (121 mg, 0.63 mmol) em etanol (ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu a temperatura ambiente o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 242 mg (63%); *Ponto de fusão:* 168 – 186 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.94 (3 H, t), 1.25 – 1.55 (10 H, m); 1.98 (6 H, m); 2.38 (6 H, m), 2.38 (6 H, s), 2.57 (4 H, m), 2.97 (1 H, m), 3.09 (2 H, t), 3.13 (2 H, t), 6.82 (1 H, m), 10.89 (1 H, s), 11.1 (1 H, bs), citrato.

Exemplo 88: 1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) (88, diastereómero mais polar)

Se diluiu em quente o composto mais polar obtido em o exemplo 87 (176 mg, 0.43 mmol) em etanol (ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (82 mg, 0.43 mmol) em etanol (ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 138 mg (88, 54%): substância sólida amorfa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.04 (3 H, t), 1.40 (4 H, m); 1.76 (12 H, m); 2.02 (2 H, m), 2.47 (6 H, s), 2.59 (4 H, m), 2.88-3.17 (5 H, m), 6.85 (1 H, m), 7.28 (2 H, m), 10.9 (1 H, s), 11.1 (2 H, bs), citrato.

Exemplo 89: (±) 2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-pirrolidin-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-36) (600 mg, 2.60 mmol) e a ketona (Ket-10) (561 mg, 2.60 mmol) a temperatura ambiente em CH₂Cl₂ absoluto (30 ml), se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.16 gl, 0.69 ml, 7.7 mmol). Logo, se precipitou

um óleo negro de a solução. Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se adicionou 1N de NaOH (30 ml) e se seguiu agitando a mescla durante 20 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase líquida foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (15 ml),
5 dessecadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas ao vácuo. A cromatografia instantânea do resíduo com 50 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (9:1 + trietilmetil ao 1%) deu como resultado uma mescla de indol e o produto. Com uma segunda cromatografia instantânea de as frações mistas concentradas ao vácuo com 50 g de gel de sílice e acetonitril / metanol / 1 N de solução líquida de cloruro de
10 amônio (9:1:1), se obteve o indol como primeira fração e o produto depurado como segunda fração. A segunda fração foi concentrada ao vácuo, basificada com 2N de NaOH, extraída dos vezes com CH₂Cl₂, dessecada com Na₂SO₄ e concentrada em vácuo.

Rendimento: 621 mg (55%): substância sólida incolor

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.66 (6 H, m), 2.09 (8 H, m); 2.40 (6 H, m); 2.61 (4 H, m), 6.20 (1 H, bs), 6.82 (1 H, m), 7.21 (5 H, m), 7.45 (2 H, m), 10.73 (1 H, s).

4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diasteromero mais apolar

Se mesclou de a poucos a olefina assim obtida (600 mg, 1.40 mmol) em HBr / ácido
20 acético glacial (ao 33%, 30 ml) a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos com estanho (1.82 g). A mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se adicionou etanol, se separou ao vácuo a mescla de solventes e se dissolveu o resíduo com 5N de NaOH (60 ml) e CH₂Cl₂ (80 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se
25 enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄, se filtraram e se concentraram

ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (20:1 – 4:1 + trietilamina ao 1%).

Rendimento: 352 mg (58%), composto apolar que continha trietilamina

213 mg (35%), composto polar que continha trietilamina

- 5 Se diluiu em quente o composto mais apolar assim obtido (295 mg, 0.68 mmol) em etanol (7 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (131 mg, 0.68 mmol) em etanol (2 ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu a temperatura ambiente o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 193 mg (45%); *Ponto de fusão:* 219 – 222 °C

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.55 (2 H, m), 1.67 (2 H, m); 1.93 (4 H, bs); 2.06 (6 H, s), 2.14 (2 H, m), 2.57 (2 H, m), 2.86 (2 H, d), 3.03 (4 H, m), 3.20 (2 H, t), 6.84 (1 H, m), 7.32 (7 H, m), 10.94 (1 H, bs), 11.1 (1 H, bs), citrato.

Exemplo 90: 4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il) etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diasteromero mais polar

- 15 Se diluiu em quente o composto mais polar obtido em o exemplo 89 (166 mg, 0.38 mmol) em etanol (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (74 mg, 0.38 mmol) em etanol (1 ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 109 mg (90, 46%); *Ponto de fusão:* 196 – 198 °C

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41 (2 H, m), 1.82 (2 H, m); 1.96 (4 H, m); 2.10 (2 H, s), 2.35 (6 H, s), 2.61 (4 H, m), 3.08 (6 H, t), 3.18 (2 H, m), 6.77 (1 H, m), 7.13 (1 H, m), 7.32 (1 H, m) 7.55 (3 H, m), 7.67 (2 H, m), 10.6 (1 H, s).

Exemplo 91: 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2(piperidin-1-il))etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se diluiu a olefina do Exemplo 55 (691 mg, 1.5 mmol) em HBr / ácido acético glacial (ao 33%, 30 ml) e se mesclou a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos com estanho (1.96 g). Agitou-se durante 4 horas a temperatura ambiente. Se adicionou a mescla etanol, se retirou ao vácuo a mescla de solventes e o resíduo se
 5 mesclou com 5N de NaOH (60 ml) e CH₂Cl₂ (80 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi dos vezes extraída com CH₂Cl₂, as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (50:1 – metanol).

10 *Resultado* 512 mg (74%), composto apolar; 130 mg (19%), composto polar.

O composto mais apolar assim obtido (420 mg, 0.91 mmol) se diluiu em quente em etanol (4 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (175 mg, 0.91 mmol) em etanol (2 ml). Al cabo de 2 horas a temperatura ambiente, se extraiu o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

15 *Rendimento:* 426 mg (72%); *Ponto de fusão:* 191 – 194 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.54 – 1.75 (8 H, m), 2.10 (6 H, s); 2.56 – 2.65 (4 H, m); 2.90 (4 H, m); 3.06 (4 H, bs); 6.85 (1 H, m), 7.29 (3 H, m), 7.40 (4 H, m), 11.02 (1 H, s), citrato.

Exemplo 92: 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2(piperidin-1-il))etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3): diastereómero mais polar
 20

Se diluiu em quente o composto mais polar obtido em o exemplo 91 (111 mg, 0.24 mmol) em etanol (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (46 mg, 0.24 mmol) em etanol (1 ml). Se adicionou éter e depois se precipitou um sedimento que foi extraído e se seguiu enxaguando com éter.

25 *Rendimento:* 80 mg (51%); *Ponto de fusão:* substância sólida amorfa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.50 (4 H, m), 1.72 (8 H, m); 2.13 (4 H, m); 2.46 (2 H, s), 2.90 (6 H, m), 3.02 (3 H, m), 6.77 (1 H, m), 7.14 (2 H, m), 7.23 (5 H, m), 10.61 (H, bs), citrato.

Exemplo 93: 1-butil-4-(5-flúor-3-(2(piperidin-1-il))etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:3): diastereómero mais apolar

Se diluiu a olefina do Exemplo 56 (972 mg, 2.30 mmol) em HBr / ácido acético glacial (aos 33%, 50 ml) e se mesclou a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos pouco a pouco com estanho (2.98 g). A mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se adicionou etanol, se separou ao vácuo o solvente e se dissolveu o resíduo com 5N de NaOH (120 ml) e CH₂Cl₂ (160 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄, se filtraram e se concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (50:1 – metanol). o diastereómero apolar era puro pero o diasteromero polar continha cloridrato de trietiamino que presumivelmente estava contida em o gel de sílice utilizado, estava muito contaminado. o diasteromero apolar foi absorvido em CHCl₃ e se enxaguou com 1 N de NaOH. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com CHCl₃. Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas ao vácuo.

Rendimento: 472 mg (48%), composto apolar

45 mg (5%), composto polar

Se diluiu em quente o composto apolar assim obtido (444 mg, 1.04 mmol) em etanol (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (200 mg, 1.04 mmol) em

etanol (2 ml). Adicionou-se éter e depois se precipitou o sedimento que foi extraído e enxaguado com éter.

Rendimento: 390 mg (93, 61%); substância sólida amorfa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96 (3 H, t), 1.33 (6 H, m); 1.62 (6 H, m); 1.88 (6 H, m), 2.01 (2 H, m), 2.29 (2 H, m), 2.73 (6 H, s), 3.08 (6 H, m), 6.84 (1 H, m), 7.21 (1 H, m), 7.39 (1 H, m), 11.66 (1 H, s), citrato.

Exemplo 94: 1-butil-4-(5-flúor-3-(2(piperidin-1-il))etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu em quente o composto mais polar obtido em o exemplo 93 (43 mg, 0.10 mmol) em etanol (1 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (19 mg, 0.10 mmol) em etanol (1 ml). Depois de a adição de éter apenas se precipitou um pouco de sedimento pelo que se retirou o solvente ao vácuo.

Rendimento: 45 mg (94, 72%); substância sólida amorfa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96 (3 H, t), 1.42 (6 H, m); 1.75 – 1.93 (14 H, m); 2.53 – 2.70 (10 H, m), 3.16 ou 3.34 (4 H, m), 6.84 (1 H, m), 7.28 (1 H, m), 7.40 (1 H, m), 11.22 (1 H, s), citrato.

(A mostra seguia contendo TEA x HCl).

Exemplo 95: 4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se diluiu a olefina do Exemplo 57 (354 mg, 0.8 mmol) em HBr / ácido acético glacial (ao 33%, 15 ml) e se mesclou a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos pouco a pouco com estanho (1.03 g). A mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se etanol, se separou a mescla de solventes ao vácuo e se dissolveu o resíduo com 5N de NaOH (30 ml) e Ch₂Cl₂ (40 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com Ch₂Cl₂, todas as fases

orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄, se filtraram e se concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice, cloroformo / metanol (20:1 – metanol) e só se obteve o diastereómero apolar muito impuro. Então, se purificou de novo mediante
 5 cromatografia instantânea do resíduo com 25 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (50:1). o diastereómero polar era puro.

Rendimento: 161 mg (45%), composto apolar

109 mg (30%), composto polar

Se diluiu em quente o composto mais apolar assim obtido (140 mg, 0.31 mmol) em
 10 etanol (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol) em etanol (1 ml). Al cabo de 2 horas, se extraiu a temperatura ambiente o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com éter.

Rendimento: 127 mg (63%); *Ponto de fusão:* 220 – 223 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.54 (8 H, m), 2.10 (6 H, s); 2.56 – 2.65 (4 H, m); 2.90 (4 H, m),
 15 3.06 (4 H, bs), 6.85 (1 H, m), 7.29 (3 H, m), 7.40 (4 H, m), 11.02 (1 H, s), citrato.

Exemplo 96: '4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu em quente o composto polar obtido em o exemplo 95 (93 mg, 0.21 mmol) em etanol (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (40 mg, 0.21 mmol)
 20 em etanol (1 ml). Al cabo de 2 horas a temperatura ambiente se precipitou o sedimento resultante e se seguiu enxaguando com etanol.

Rendimento: 73 mg (55%); *Ponto de fusão:* 153 – 167 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.50 (4 H, m), 1.72 (8 H, m); 2.13 (4 H, m); 2.46 (2 H, s), 2.90 (6
 25 H, m), 3.02 (3 H, m), 6.77 (1 H, m), 7.14 (2 H, m), 7.23 (5 H, m), 10.61 (H, bs), citrato.

Exemplo 97: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-38) (600 mg, 2.62 mmol) e a ketona (Ket-3) (605 mg, 2.62 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.70 g, 7.9 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente e logo se precipitou um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1 N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando a mescla durante 20 minutos mais. Separaram-se as fases e a fase líquida se extraiu duas vezes com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ MeOH (20:1).

Rendimento: 259 mg, (22%), óleo viscoso

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.96 (2 H, m), 2.32 (6 H, bs); 2.77 (6 H, m); 3.17 (2 H, t), 4.28 (2 H, t), 5.78 (1 H, bs), 6.12 (2 H, m), 7.17 (6 H, d), 7.54 (1 H, s), 10.85 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-

dimetilciclohexanamina, citrato (2:3): diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (250 mg, 0.565 mmol) em HBr / ácido acético glacial (25 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (0.70 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (30 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ MeOH (9:1 – MeOH). o

composto apolar se obteve em forma de sal (159 mg) que logo pode ser liberada depois de agitar com 1 N de NaOH e CH_2Cl_2 . As fases foram separadas, a fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas ao vácuo. O cloroformo empregado
5 aparentemente estava contaminado com HCl.

Rendimento: 85 mg (34%), diastereómero apolar

37 mg (15%), diastereómero polar

A mescla mais apolar assim obtida (63 mg, 0.14 mmol) se diluiu em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (27 mg, 0.14 mmol) em etanol
10 quente (2 ml). Devido a que no se precipitou nenhum sedimento, se concentrou ao vácuo e se dessecou a mescla reativa.

Rendimento: 90 mg (Exemplo 97; 100%), substância sólida porosa.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.18 (2 H, m), 1.31 (2 H, m); 1.80 (2 H, m); 2.03 (1 H, m), 2.59 (6 H, s), 2.79 (2 H, m), 3.02 (2 H, t), 4.19 (2 H, t), 6.04 (1 H, s), 6.78 (1 H, m), 7.09 (8
15 H, m), 11.50 (1 H, s), base livre.

Exemplo 98: 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o composto mais polar obtido em o exemplo 97 (37 mg, 0.08 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (16 mg, 0.08
20 mmol) em etanol quente (2 ml). Devido a que no se precipitou nenhuma substância sólida, a mescla reativa se concentrou ao vácuo e se dessecou.

Rendimento: 53 mg (98, 100%); substância sólida porosa.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.24 (4 H, m), 1.66 (4 H, m); 1.95 (4 H, m); 2.57 (6 H, s), 3.16 (2 H, t), 4.26 (2 H, t), 6.14 (1 H, s), 6.62 (1 H, m), 6.85 (2 H, m), 7.25 (7 H, m), 10.91 (1
25 H, s), citrato.

Exemplo 99: (±)-(2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-38) (730 mg, 3.18 mmol) e a ketona (Ket-4) (628 mg, 3.18 mmol) em diclorometano absoluto (25 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.85 ml, 9.6 mmol). A mescla se agitou durante 72 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida dos vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e se concentrou ao vácuo a solução. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ Meoh (20:1 – 9:1).

Rendimento: 402 mg (31%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (3 H, t), 1.12 – 1.68 (6 H, m); 2.00 (4 H, m); 2.69 (6 H, bs); 3.18 (2 H, t), 4.33 (2 H, t), 5.80 (1 H, s), 6.16 (1 H, s), 6.88 (1 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.28 (1 H, s), 7.44 (1 H, d); 7.56 (1 H, s); 11.07 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-Pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (385 mg, 0.94 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.20 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Combinou-se a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ MeOH (9:1 – MeOH). o

composto apolar se obteve em forma de sal (173 mg) que logo foi liberada depois de agitar com 1 N de NaOH e CH_2Cl_2 . As fases foram separadas, a fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas ao vácuo. O cloroformo empregado aparentemente estava
5 contaminado com HCl.

Rendimento: 122 mg (32%), diastereómero apolar

46 mg (12%), diastereómero polar

A mescla mais apolar assim obtida (104 mg, 0.25 mmol) se diluiu em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (49 mg, 0.25 mmol) em etanol
10 quente (2 ml). Devido a que no se precipitou nenhum sedimento, a mescla reativa se concentrou ao vácuo e se dessecou.

Rendimento: 153 mg (99; 100%), substância sólida porosa.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.95 (3 H, t), 1.23 – 1.96 (14 H, m); 2.64 (6 H, s); 3.32 (2 H, t), 4.27 (2 H, t), 6.14 (1 H, t), 6.82 (1 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.28 (1 H, m), 7.44 (1 H, d),
15 7.54 (1 H, d), 10.6 (1 H, s), citrato.

Exemplo 100: 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o composto mais polar obtido em o exemplo 99 (46 mg, 0.11 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (21 mg, 0.11
20 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 48 mg (100, 73%); substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96 (3 H, t), 1.29 (2 H, m); 1.37- 1.83 (11 H, m); 2.57 (7 H, m), 3.12 (2 H, t), 4.24 (2 H, t), 6.14 (1 H, s), 6.83 (1 H, m), 7.20 (2 H, m), 7.45 (1 H, d), 7.52 (1 H, d), 10.82 (1 H, s), citrato.

Exemplo 101: (±)-2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)-etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-38) (500 mg, 2.18 mmol) e a ketona (Ket-10) (473 mg, 2.18 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.58 ml, 6.54 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando durante 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida dos vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e se concentrou a solução ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/MeOH (9:1).

Rendimento: 454 mg (49%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.71 (2 H, m), 2.14 (8 H, m); 2.67 (H, d); 3.09 (2 H, t); 4.16 (2 H, t), 6.03 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 6.80 (1 H, m), 7.07 – 7.32 (6 H, m), 7.52 (3 H, m), 10.8 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (450 mg, 1.05 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.31 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Combinou-se a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (20 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi

extraída dos vezes com CH_2Cl_2 , todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na_2SO_4 e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou e purificou mediante cromatografia instantânea com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1).

Rendimento: 178 mg (39%), diastereómero apolar

5 209 mg (46%), diastereómero polar

A mescla mais apolar assim obtida (167 mg, 0.387 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (74 mg, 0.387 mmol) em etanol quente (4 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a sustância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

10 *Rendimento:* 155 mg (76%); *Ponto de fusão:* 218 – 220 °C

^1H -NMR (DMSO-d_6): 1.56 (2 H, m), 1.71 (2 H, m); 2.19 (2 H, m); 2.34 (6 H, s), 2.65 -2.71 (5 H, m), 2.92 (2 H, d), 3.15 (2 H, t), 4.26 (2 H, t), 6.13 (1 H, s), 6.82 (1 H, m), 7.19 (2 H, m), 7.46 (7 H, m), 11.0 (1 H, bs), hemicitrato.

Exemplo 102: 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
15 fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o composto mais polar obtido em o exemplo 101 (190 mg, 0.44 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (85 mg, 0.44 mmol) en etanol quente (5 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a sustância sólida resultante.

20 *Rendimento:* 90 mg (33%); *Ponto de fusão:* 115 – 116 °C

^1H -NMR (DMSO-d_6): 1.34 (2 H, m), 1.58 (2 H, m); 1.91 (2 H, m); 2.40 (6 H, s), 2.61 (5 H, m), 2.99 (2 H, m), 3.09 (2 H, t), 4.23 (2 H, t), 6.15 (1 H, s), 6.76 (1 H, m), 7.10 (2 H, m), 7.54 (7 H, m), 10.5 (1 H, s), citrato.

Exemplo 103: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-pirizol-1-
25 il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-39) (600 mg, 2.62 mmol) e a ketona (Ket-3) (605 mg, 2.62 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.70 ml, 7.9 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar

5 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida duas vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e se concentrou a solução ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ Meoh (9:1).

10 *Rendimento: 558 mg (48%) substância sólida porosa.*

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.42 (1 H, m), 1.95 (1 H, m); 1.99 (1 H, m); 2.27 – 2.40 (9 H, m); 2.80 (2 H, q), 3.13 (2 H, t), 4.13 (2 H, t), 5.71 (1 H, s), 6.85 (2 H, m), 7.09 (1 H, s), 7.25 – 7.29 (7 H, m), 7.47 (1 H, s), 10.8 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N

15 dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar)

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (530 mg, 1.2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.5 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH

20 (40 ml) e diclorometano (40 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou e purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ MeOH (9:1 – MeOH).

25 *Rendimento: 248 mg (46%), diastereómero apolar*

62 mg (12%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (320 mg, 0.517 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (99 mg, 0.517 mmol) em etanol quente (4 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 180 mg (55%); *Ponto de fusão:* 190 – 192 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.30 (4 H, m), 2.01 (4 H, m); 2.37 – 2.80 (9 H, m); 2.98 (2 H, t), 4.0 (2 H, t), 6.80 (2 H, m), 7.09 (1 H, s), 7.15 – 7.41 (8 H, m), 11.0 (1 H, bs), base livre.

Exemplo 104: 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o composto mais polar obtido em o exemplo 103 (62 mg, 0.138 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (27 mg, 0.139 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 53 mg (60%); *Sustância sólida porosa*

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.56 (4 H, m), 1.90 (2 H, m); 2.26 (8 H, m); 2.62 (1 H, m), 3.06 (2 H, t), 3.41 (3 H, m), 4.11 (2 H, t), 6.82 (2 H, m), 7.13 – 7.41 (9 H, m), 11.01 (1 H, s), (base livre).

Exemplo 105: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-39) (800 mg, 3.49 mmol) e a ketona (Ket-4) (690 mg, 3.46 mmol) em diclorometano absoluto (25 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.93 ml, 10.5 mmol). A mescla se agitou durante 72 horas

a temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida duas vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e a
5 solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ MeOH (9:1).

Rendimento: 548 mg (39%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (3 H, t), 1.27 (6 H, m); 1.56 (2 H, m); 1.83 (2 H, m); 2.05 (2 H, m), 2.31 (6 H, s), 3.11 (2 H, t), 4.15 (2 H, t), 5.77 (1 H, s), 6.87 (2 H, m), 7.09 (1 H, s), 7.26 (2 H, m), 7.45 (1 H, s), 10.84 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N

dimetilciclohexanamina, citrato (2:3) (105, diastereómero mais apolar)

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (528 mg, 1.29 mmol) em HBr / ácido acético glacial (35 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.60 g) e se agitou
15 durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar-se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (50 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída das vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se
20 separou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/ MeOH (9:1 – 1:1 + TEA ao 1%). o composto apolar se obteve em forma de sal (350 mg) que logo pode liberar-se agitando com 1 N de NaOH e CH₂Cl₂. As fases foram separadas, a fase líquida se extraiu das vezes com CH₂Cl₂ e todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas ao vácuo. Tal parece que o cloroformo empregado
25 esteve contaminado com Hcl.

Rendimento: 285 mg (54%), diastereómero apolar

123 mg (23%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (285 mg, 0.694 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (133 mg, 0.694 mmol) em etanol quente (5 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 220 mg (53%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96 (3 H, t), 1.37 (6 H, m); 1.73 (4 H, m); 1.94 (5 H, m), 2.71 (6 H, m), 3.08 (2 H, t), 4.12 (2 H, t), 6.85 (2 H, m), 7.24 (3 H, s), 7.54 (1 H, s); 11.4 (1 H, bs), base livre.

Exemplo 106: 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) : diastereómero mais polar

Se diluiu o composto mais polar obtido em o exemplo 105 (123 mg, 0.30 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (58 mg, 0.3 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 129 mg (106, 71%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.95 (3 H, t), 1.23 (8 H, m); 1.63 (7 H, m); 2.19 (6 H, m), 3.05 (2 H, t), 4.09 (2 H, t), 6.81 (2 H, m), 7.21 (3 H, m), 7.41 (1 H, s), 10.08 (1 H, s), base livre.

Exemplo 107: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-39) (667 mg, 2.91 mmol) e a cetona (Ket-4) (631 mg, 2.91 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.78 ml, 8.7 mmol). A mescla se agitou durante toda a

noite a temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida das vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e a
 5 solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / Meoh (9:1 – 4:1).

Rendimento: 941 mg (75%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.71 (1 H, m), 2.18 (8 H, m); 2.39 (1 H, d); 2.58 (1 H, s); 2.83 (1 H, d), 2.98 (2 H, m), 3.95 (2 H, m), 6.02 (1 H, s), 6.83 (2 H, m), 7.04 (1 H, s), 7.18 –
 10 7.50 (8 H, m), 10.82 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il) etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1) : diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (900 mg, 2.1 mmol) em HBr / ácido acético glacial (35 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (2.54 g) e se agitou
 15 durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (80 ml) e diclorometano (50 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída das vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se
 20 separou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1 – 1:4).

Rendimento: 182 mg (22%), diastereómero apolar

157 mg (17%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (172 mg, 0.4 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (77 mg, 0.4 mmol) em

etanol quente (4 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 185 mg (74%); *Ponto de fusão:* 236 – 238 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48 (4 H, m), 2.10 (7 H, m); 2.74 (3 H, m); 3.05 (2 H, t), 4.10 (2 H, t), 6.83 (2 H, m), 7.20 – 7.52 (9 H, m); 10.65 (1 H, s), base livre.

Exemplo 108: 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:3) : diastereómero mais polar

Se diluiu o composto obtido em o exemplo 107 (144 mg, 0.33 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (64 mg, 0.33 mmol) em etanol quente (4 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 120 mg (57%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (2 H, m), 1.62 (2 H, m); 1.90 (6 H, s); 2.71 (3 H, m), 3.01 (2 H, t), 4.07 (2 H, t), 6.73 (1 H, m), 6.85 (1 H, s), 7.11 – 7.43 (9 H, m); 10.47 (1 H, s), base livre.

Exemplo 109: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-40) (668 mg, 2.39 mmol) e a ketona (Ket-3) (553 mg, 2.39 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.64 ml, 7.2 mmol). A mescla se agitou durante 72 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de adicionar 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando 20 minutos mais. Se separaram as fases, se extraiu a fase líquida duas vezes com CH₂Cl₂, se enxaguaram todas as fases orgânicas com água, se dessecaram (Na₂SO₄) e a

solução se concentrou ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (9:1 – 1:2).

Rendimento: 395 mg (33%) substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.23 (2 H, m), 2.06 (2 H, m); 2.41 (6 H, bs); 3.22 (2 H, t); 3.33 (2
5 H, s), 4.43 (2 H, t), 5.58 (1 H, s), 6.84 (1 H, m), 7.08 (3 H, m), 7.29 (6 H, m), 7.40 (1
H, d), 7.56 (1 H, d), 7.86 (1 H, s), 10.92 (1 H, s).

4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N
dimetilciclohexanamina, citrato (4:3) : diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução de a olefina assim obtida (305 mg, 0.8 mmol) em HBr /
10 ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.00 g) e se agitou
durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se
concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH
(40 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi
extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água,
15 se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se
separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (9:1 – 1:4).

Rendimento: 173 mg (44%), diastereómero apolar

57 mg (147%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (155 mg, 0.313 mmol) se diluiu em etanol
20 quente (4 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (60 mg, 0.313 mmol)
em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o
refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 107 mg (50%); Ponto de fusão: 215 – 217 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.60 (2 H, m), 1.75 (2 H, m); 2.43 (6 H, s); 2.63 (6 H, m), 3.05 (2 H, t), 3.20 (1 H, m), 4.36 (2 H, t), 6.79 (1 H, m), 7.08 – 7.44 (8 H, m), 7.55 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 10.46 (1 H, s), citrato.

Exemplo 110: 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N dimetilciclohexanamina, citrato (2:3) : diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero polar obtido em o exemplo 109 (56 mg, 0.11 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (22 mg, 0.11 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

10 *Rendimento*: 54 mg (110, 69%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.11 (2 H, m), 1.58 (2 H, m); 1.73 (2 H, m); 2.11 (2 H, m), 2.39 (6 H, s), 2.58 (4 H, m), 3.10 (2 H, bs), 3.21 (2 H, t), 3.45 (1 H, m); 4.45 (2 H, t), 6.85 (1 H, m), 7.19 (9 H, m), 7.60 (2 H, m), 7.76 (1 H, s), 10.83 (1 H, s), citrato.

Exemplo 111: 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N dimetilciclohexanamina, citrato (2:3) : diastereómero mais apolar

15 Se adicionou a uma solução segundo o exemplo 82 (450 mg, 0.98 mmol) em HBr / ácido acético glacial (35 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.25 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (50 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4 – EtOH).

Rendimento: 304 mg (67%), diastereómero apolar

25 119 mg (26%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (275 mg, 0.597 mmol) se diluiu em etanol quente (10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (115 mg, 0.597 mmol) em etanol quente (5 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 165 mg (42%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.97 (5 H, m), 1.06 (4 H, m); 1.42 (4 H, m); 1.82 (4 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.59 (10 H, m), 3.19 (2 H, t), 4.45 (2 H, t), 6.83 (1 H, m), 7.21 (4 H, m), 7.62 (2 H, d), 7.77 (1 H, s), 10.99 (1 H, s), citrato.

Exemplo 112: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução segundo o exemplo 59 (356 mg, 0.8 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.00 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (40 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4 – 1:2 – TEA aos 2%).

Rendimento: 237 mg (66%), diastereómero apolar

73 mg (20%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (234 mg, 0.525 mmol) se diluiu em etanol quente (10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (101 mg, 0.525 mmol) em etanol quente (5 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar

durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 173 mg (112, 61%); *Ponto de fusão:* 262 – 167 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.34 (4 H, m), 2.11 (2 H, m); 2.46 (1 H, m); 2.56 (2 H, m), 2.75 (6 H, s), 2.92 (2 H, m), 3.14 (2 H, t), 4.44 (2 H, t), 6.79 (1 H, m), 7.13 (2 H, m), 7.13 (2 H, d), 7.28 (5 H, s), 7.55 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 11.41 (1 H, s), hemicitrato.

Exemplo 113: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero polar obtido em o exemplo 112 (73 mg, 0.163 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (31 mg, 0.163 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 79 mg (113, 76%); *Sustância sólida porosa*

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.64 (4 H, m), 1.89 (4 H, m); 2.47 (112 H, m); 3.22 (2 H, t), 4.55 (2 H, t), 6.85 (1 H, m), 7.27 (7 H, m), 7.65 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 10.98 (1 H, s), citrato.

Exemplo 114: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução segundo o exemplo 60 (440 mg, 1.07 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (1.40 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (40 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se

separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (1:4 – 1:2 – TEA ao 2%).

Rendimento: 265 mg (60%), diastereómero apolar

134 mg (30%), diastereómero polar

- 5 O diastereómero mais apolar assim obtido (245 mg, 0.595 mmol) se diluiu em etanol quente (10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (114 mg, 0.595 mmol) em etanol quente (5 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

- 10 *Rendimento:* 121 mg (40%); *Ponto de fusão:* 221 – 223 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.03 (3 H, t), 1.33 (6 H, m); 1.57 (2 H, m); 1.70 (2 H, m), 1.99 (2 H, m), 2.16 (2 H, m), 2.66 (11 H, m), 3.21 (2 H, t), 4.53 (2 H, t), 6.85 (1 H, t), 6.85 (1 H, m), 7.21 (2 H, m), 7.21 (2 H, m), 7.64 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 11.43 (1 H, s), hemicitrato.

- 15 Exemplo 115: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero polar obtido em o exemplo 114 (130 mg, 0.315 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (61 mg, 0.315 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o

- 20 refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 110 mg (57%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.03 (3 H, t), 1.35 (6 H, m); 1.86 (8 H, m); 2.65 (11 H, m), 3.22 (2 H, t), 4.54 (2 H, t), 6.85 (1 H, m), 7.26 (2 H, m), 7.65 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 10.90 (1 H, s), citrato.

Exemplo 116: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou a uma solução segundo o exemplo 61 (730 mg, 1.7 mmol) em HBr / ácido acético glacial (70 ml) em o lapso de 20 minutos estanho (2.10 g) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (70 ml) e diclorometano (70 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, todas as fases orgânicas se enxaguaram com água, se dessecaram com Na₂SO₄ e concentraram ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com EE / EtOH (9:1 – EtOH)

Rendimento: 181 mg (25%), diastereómero apolar

265 mg (36%), diastereómero polar

O diastereómero mais apolar assim obtido (168 mg, 0.386 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (75 mg, 0.389 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de mesclar com éter e deixar repousar durante 2 horas no refrigerador, se extraiu a sustância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 89 mg (37%); *Ponto de fusão:* 228 – 229 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.47 (4 H, m), 2.04 (2 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.67 (7 H, m), 3.21 (2 H, t), 4.54 (2 H, t), 6.83 (1 H, m), 7.30 (7 H, m), 7.64 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 10.8 (1 H, s), citrato.

Exemplo 117: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar obtido em o exemplo 116 (248 mg, 0.574 mmol) em etanol quente (8 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (110

mg, 0.574 mmol) em etanol quente (6 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 262 mg (73%); *Sustância sólida porosa*

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.33 (2 H, t), 1.53 (2 H, m); 1.80 (2 H, m); 2.29 (6 H, m), 2.57 (5 H, m), 2.89 (2 H, m), 3.19 (2 H, t), 4.50 (2 H, t), 6.77 (1 H, m), 7.13 (2 H, m), 7.45 (5 H, s), 7.67 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 10.5 (1 H, s), citrato.

Exemplo 118: 2-(4-dimetilamino)-4-(fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, diastereómero apolar

10 Se adicionou a uma solução de a base livre segundo o exemplo 127 (diastereoisomero apolar, 205 mg, 0.57 mmol) em diclorometano seco (30 ml).a temperatura ambiente e sempre agitando e com exclusão de umidade aprox. 1 M de solução de BBr_3 em diclorometano (3 ml, aprox. 3 mmol). Al cabo de 10 minutos se precipitou um sedimento. A mescla foi agitada durante 18 horas a temperatura

15 ambiente. Para recondicionar, se adicionou mescla uma solução saturada de NaHCO_3 (20 ml) e se agitou durante 30 minutos. A substância sólida do limite de fase (156 mg) foi separada e agitada em uma mescla de solução saturada de NaHCO_3 (20 ml) e metanol (20 ml) durante 3 dias. De a mescla, se retirou o metanol mediante o vaporizador giratório e se extraiu o resíduo líquido com diclorometano (5

20 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram separadas mediante MgSO_4 e logo concentradas. o resíduo obtido se volveu a cristalizar a partir de metanol (1 ml). De este modo, se obteve o exemplo 118, com um rendimento de 62 mg (31%) e ponto de fusão: 227 – 235 °C como substância sólida verde / bege.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): □ ppm: 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,

25

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).

¹³C-NMR (101 MHz DMSO) ppm: 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.

5 Exemplo 119: 2-(4-dimetilamino)-4-(fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, diastereómero polar

Se adicionou a uma solução de a base livre segundo o exemplo 128 (diastereoisomero mais polar, 340 mg, 0.94 mmol em diclorometano seco) (40 ml). a temperatura ambiente e sempre agitando e com exclusão de umidade aprox. 1 M de
 10 solução de BBr₃ em diclorometano (5 ml, aprox. 5 mmol). A mescla foi agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou com água (10 ml) e se adicionou a mescla resultante uma solução saturada de NaHCO₃ (30 ml). A mescla se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente e logo se separou mediante um filtro. As fases do filtrado foram separadas. A fase líquida foi
 15 extraída com diclorometano (2 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas mediante Mgso₄ e logo concentradas em o vaporizador giratório. Mediante a purificação por cromatografia em coluna cromatografia [gel de sílice 60 G (10 g); EtOAc / EtOH 1:1 (100 ml)] pode extrair se outro produto (90 mg). Depois de a recristalização de todas as frações do produto (metanol, 3 ml), se obteve o
 20 exemplo 119, com um rendimento de 92 mg (28% e ponto de fusão: 164 – 169 °C) como substância sólida cor ocre.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): □ ppm: 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,
 25 1H), 9.99 (s, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz DMSO) $\square$ ppm: 8.4; 28.1; 30.9; 35.0, 37.4, 101.5, 103.2, 109.9, 110.7, 128.8, 129.4, 138.5, 149.96.

Exemplo 120: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

5 (±)-N-[1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina

Se diluiu a ketona (Ket-3) (430 mg, 2 mmol) e o indol (Ind-43) (430 mg, 2 mmol) iam diclorometano (25 ml). Logo, se adicionou ácido trifluorometanosulfônico (0.2 ml, 338 mg, 2.25 mmol) e a mescla se tingiu de cor escura. A solução se agitou durante 10 3 horas a temperatura ambiente. o desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de capa delgada. Para separar a ketona não convertida, se agitou a mescla reativa com água (3 x 15 ml) durante 10 minutos. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas 15 ao vácuo. Se obteve 620 mg de um óleo marrom que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (60 g): etilacetato / metanol (10:1, 500 ml)]. Se obteve (±)-N-[1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina com um rendimento de 27% (233 mg) como sustância sólida incolor com um ponto de fusão de 74 – 75 °C.

20 (±)-N-[1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polar)

Se diluiu (±)-N-[1-benzil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina (230 mg, 0.53 mmol) sob esquentamento em metanol (40 ml) e etanol (10 ml) e se mesclou com Pd/C (5%, 100 mg) sob atmosfera de argón.

25 Hidratou-se durante 4 horas a 40 °C com uma pressão de 3 bar. Logo, se extraiu o

catalisador a través de celite e se concentrou o filtrado. o resíduo incolor sólido (227 mg) se separou mediante cromatografia [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / metanol (20:1, 400 ml); (4:1, 500 ml) (2:1, 300 ml)]. Se obteve 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais polar) com um rendimento de 175 mg (77%) como sustância sólida incolor.

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se diluiu 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais polar) (159 mg, 0.37 mmol) sob esquentamento em etanol (8 ml) e se mesclou com ácido cítrico (78 mg, 0.4 mmol), diluído em etanol quente (5 ml). Al cabo de aprox. 30 minutos, começou a precipitar se o sedimento. A mescla foi agitada durante 20 horas e se extraiu o sedimento. o filtrado foi concentrado à metade e mesclado com dietiléter (10 ml). Depois de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, pode extrair se o sedimento precipitado.

Ambas as frações foram purificadas. o exemplo 120 se obteve com um rendimento de 66% (153 mg).

Exemplo 121: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 122: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-N-[1-butil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina

Se diluiu a ketona (Ket-4) (513 mg, 2.6 mmol) e o indol (Ind-43) (550 mg, 2.6 mmol) em diclorometano (30 ml). Logo, se adicionou ácido trifluorometanosulfônico (0.26 ml, 439 mg, 2.86 mmol). A solução se agitou durante 3 horas a temperatura

ambiente. o desenvolvimento de a reação se observou mediante cromatografia de capa delgada. Para separar a ketona, se adicionou água (15 ml) e se agitou vigorosamente a mescla durante 10 minutos. Depois de a separação de fases, se

5 volveu a agitar a fase orgânica com água (15 ml). Em total, o procedimento se realizou três vezes. Logo, se mesclou a fase orgânica com 1 N de NaOH (10 ml) e se agitou durante 10 minutos. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. Se obteve 840 mg de um óleo marrom que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (60 g):

10 etilacetato / metanol (10:1, 500 ml) (1:1, 500 ml)]. Se obteve ($\pm$)-N-[1-butil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina com um rendimento de 31% (321 mg) como óleo marrom caro.

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina
(diastereómero apolar e polar)

15 Se diluiu em quente ($\pm$)-N-[1-butil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina (320 mg, 0.81 mmol) em etanol (50 ml) e se mesclou com Pd/C (5%, 140 mg) sob atmosfera de argón. Se hidratou durante 1.5 hora a 3 bar. Logo, se extraiu o catalisador a través de celite e se concentrou o filtrado. o resíduo sólido marrom caro (341 mg) se separou mediante cromatografia [gel de sílice 60

20 (30 g), etilacetato / metanol (1:1, 500 ml), (1:2, 300 ml)]. Se obteve 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 28 mg (9%) e o diastereoisomero mais polar com um rendimento de 237 mg (74%) em forma de sustância sólida incolor.

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

25 (1:1) diastereómero apolar

Se diluiu 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereoisomero mais apolar) (28 mg, 0.07 mmol) sob esquentamento em etanol (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (15 mg, 0.08 mmol) diluído em etanol quente (1 ml). Se agitou a solução incolor transparente durante 24 horas e logo se concentrou a aprox. 0.5 ml. Depois de a adição de dietiléter (5 ml) se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente e logo se extraiu o sedimento. o exemplo 121 se adquiriu com um rendimento de 75 % (31 mg) com um ponto de fusão de 246 – 253 °C.

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

Se diluiu 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (230 mg, 0.58 mmol) sob esquentamento em etanol (15 ml) e se mesclou com ácido cítrico (122 mg, 0.64 mmol), diluído em etanol quente (2 ml). A solução incolor transparente se agitou durante 24 horas e logo se concentrou hasta quase 0.5 ml. Depois de a adição de dietiléter (5 ml), se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente e logo se extraiu o sedimento. o exemplo 122 se obteve com um rendimento de 74% (252 mg) com um ponto de fusão de 166 – 168 °C.

Exemplo 123: N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)fenilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 124: N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-N,N-dimetil-N-[4-3-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enilamina

Se diluiu a ketona (Ket-10) (313 mg, 1.44 mmol) e o indol (Ind-43) (310 mg, 1.44 mmol) em diclorometano (15 ml). Logo, se adicionou ácido trifluorometanosulfônico

(0.144 ml, 1.6 mmol). A solução se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1 N NaOH (10 ml) e se agitou durante 10 minutos. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas ao vácuo. Se obteve 676 mg de uma substância sólida marrom caro que foi separada mediante cromatografia [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / metanol (10:1, 500 ml)]. Se obteve 491 mg (82%) de (±)-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-fenilciclohexanamina

(diastereómero apolar e polar)

Se agitou (±)-N,N-[1-dimetil-N-[4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (350 mg, 0.84 mmol) com HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 18 ml) hasta que se diluiu por completo. Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (0.98 g, 8.4 mmol) em o lapso de 30 minutos.

Depois de concluída a adição, se seguiu agitando durante 1.5 horas e para recondicionar se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5 N de NaOH (40 ml). o resíduo obtido se extraiu com diclorometano (4 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se separou o resíduo (410 mg) mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (30 g): etilacetato / ciclohexano (1:1, 500 ml); etilacetato / metanol (2:1, 450 ml)]. Se obteve N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)fenilciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) com um rendimento de 132 mg (38%) como substância sólida incolor com um ponto de fusão de 78 – 84 °C. o diastereoisomero mais polar se obteve com um

rendimento de 151 mg (43%) como substância sólida incolor com um ponto de fusão de 219 – 221 °C.

N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina citrato (2:1), diastereómero apolar

- 5 Se diluiu N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)fenilciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) (132 mg, 0.317 mmol) em etanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (67 mg, 0.349 mmol), diluído em etanol quente (2 ml). Depois de agitar 30 minutos a temperatura ambiente começou a precipitar se uma substância sólida incolor. Depois de agitar 20 horas, se extraiu. o exemplo 123 se
- 10 obteve com um rendimento de 52% (84 mg) com um ponto de fusão de 209 – 211 °C.

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

- 15 Se diluiu N,N-dimetil-4-(3-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)fenilciclohexanamina (diastereoisomero mais polar) (151 mg, 0.36 mmol) em etanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (77 mg, 0.4 mmol), diluído em etanol quente (2 ml). Depois de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente começou a precipitar se uma substância sólida incolor precipitada. o exemplo 124 se obteve com um rendimento de 50% (109 mg) com um ponto de fusão de 198 – 199 °C.

- 20 Exemplo 125: 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 126: 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

(±)-N-[1-butil-4-(3-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-N,N-dimetiamina

Se diluiu 5-metoxiescatol (Ind-9) (806 mg, 5 mmol) junto com a ketona (Ket-10) (985 mg, 5 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.65 ml, 7.5 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2 N de NaOH (20 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de a fase orgânica, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto se obteve como óleo amarelo com um rendimento de 1.69 g (99%) e se utilizou sem maior depuração em a reação sub seguinte.

1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero apolar e polar)

Se suspende (±)-N-[1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]-,N-dimetiamina (1.5 g, 4.4 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 20 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (2.6 g, 22 mmol) en o lapso de 30 minutos. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 24 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo obtido se basificou com a adição de 5N de NaOH (100 ml). A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se purificou o resíduo obtido (1.5 mg) mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (70 g): EtOAc (400 ml), metanol (400 ml)].

Se obteve 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 141 mg (10%) como óleo marrom . o produto mais polar deveu ser purificado mediante uma segunda

cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): metanol (200 ml), solução de MeCN / metanol / 1 M de solução de NH_4Cl 9:1:1 (250 ml)]. Se obteve com um rendimento de 125 mg (8%) como óleo amarelo.

1-butyl-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina citrato (1:1)
5 (diastereómero apolar)

Se diluiu 1-butyl-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais apolar) (50 g, 0.14 mmol) em isopropanol quente (20 ml) e se mesclou com uma solução isopropanolica de ácido cítrico (28 mg, 0.14 mmol em 2 ml). A mescla se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. Extraíu-se a
10 substância sólida branca. o exemplo 125 se obteve com um rendimento de 56 mg (71%) com um ponto de fusão de 115 - 121 °C

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

Se diluiu 1-butyl-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina
15 (diastereómero mais polar) (125 mg, 0.36 mmol) em isopropanol quente (30 ml) e se mesclou com uma solução isopropanolica de ácido cítrico (70 mg, 0.36 mmol em 2 ml). A mescla se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. Extraíu-se a substância sólida precipitada. o exemplo 126 se obteve com um rendimento de 130 mg (65%).

20 Exemplo 127: 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina citrato (1:8.65) (diastereómero apolar)

Exemplo 128: 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina citrato (4:3) (diastereómero polar)

4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero
25 apolar e polar)

Se suspendeu a base livre do Exemplo 29 (385 mg, 1.07 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr aos 33%, 15 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (1.8 g, 15 mmol) em o lapso de 30 minutos. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 30 minutos mais a temperatura ambiente. Então, se originou uma solução transparente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (60 ml). o composto líquido obtido se extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se levou a ebulição o resíduo obtido (360 mg) em metanol fervendo (30 ml) com o qual não toda a sustância se dissolveu. A mescla se levou a temperatura ambiente e para completar a cristalização se deixou em o refrigerador durante 17 horas. Se separou 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina (163 mg, 42%) (diastereoisomero apolar) mediante filtração em forma de sustância sólida banca com um ponto de fusão de 156 – 163 °C (a partir de isopropanol). A leijá madre metabólica foi concentrada e purificada mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (10 g): EtOAc / EtOH 1:1 (150 ml)]. De este modo, se obteve o diastereómero mais polar com um rendimento de 82 mg (21%) em forma de sustância sólida banca, com um ponto de fusão de 227 -226 °C.

4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina citrato (1:0.85) (diastereómero apolar)

Se diluiu 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero apolar) (156 mg, 0.43 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (82 mg, 0.43 mmol) diluído em

isopropanol quente (1 ml). Al esfriar se, precipitou um sedimento. Para completar a precipitação, se esfriou a mescla a 5° C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas a esta temperatura. o sedimento foi retirado mediante um filtro e logo dessecado. De este modo, se obteve o exemplo 127 com um rendimento de 175 mg (75%) com um ponto de fusão de 221 - 225 °C

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

Se diluiu 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero polar) (82 mg, 0.22 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (41 mg, 0.22 mmol) diluído em isopropanol quente (1 ml). Ao esfriar, se precipitou um sedimento. Para completar a precipitação, se esfriou a mescla a 5° C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas a esta temperatura. o sedimento foi retirado mediante um filtro e logo dessecado. De este modo, se obteve o exemplo 128 com um rendimento de 85 mg (85%) com um ponto de fusão de 146 - 151 °C

Exemplo 129: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Exemplo 130: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu a base livre do Exemplo 30 (280 mg, 0.81 mmol) em etanol (30 ml), se mesclou com o catalisador (Pd/carbono aos 5%, 200 mg) e se hidratou durante 3 horas (a mostra depois de 1 hora não apresentou nenhuma transformação) a temperatura ambiente e uma pressão de hidrogeno de 3 bar. o resíduo sólido obtido

(270 mg) depois de retirar o catalisador e extrair o solvente foi separado mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc). De este modo, se obteve 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereoisomero apolar) com um rendimento de 71 mg (25%) e o diastereoisomero mais polar se precipitou com um rendimento de 145 mg (51%).

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1)
diastereómero polar

Se diluiu 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (isômero polar) (130 mg, 0.38 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (4 ml) e se mesclou com ácido cítrico (80 mg, 0.41 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml). A solução se esfriou a 5° C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento resultante foi separado mediante um filtro. De este modo, se obteve o exemplo 129 com um rendimento de 72 mg (61%, ponto de fusão: 167 – 169 °C).

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1)
diastereómero apolar

Se diluiu 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (isômero apolar) (68 mg, 0.20 mmol) a temperatura de ebulição em metanol (30 ml) e se mesclou com ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol) diluído em metanol quente (5 ml). A solução se esfriou a 5° C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento resultante foi separado mediante um filtro. De este modo, se obteve o exemplo 130 com um rendimento de 72 mg (63%, ponto de fusão: 193 – 196 °C).

Exemplo 131: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1) diastereómero apolar

Exemplo 132: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1) diastereómero polar

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (524 mg, 4 mmol) e a ketona (Ket-4) (788 mg, 4 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.4 ml, 4.6 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Logo se adicionou à mescla trietilsilano (2 ml, 12.6 mmol). A mescla reativa se agitou durante 60 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar se mesclou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml) e se seguiu agitando durante 20 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com MgSO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.8 g) que continha compostos trietilsilil se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: etilacetato). Se obteve 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (isômero apolar) com um rendimento de 122 mg (9%). O isômero polar se precipitou com um rendimento de 230 mg (18%).

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero polar)

Se levou o exemplo 31 (base livre, 210 mg, 0.68 mg) junto com o catalisador (Pd/C ao 5%, 100 mg) em metanol (50 ml) e se hidratou a temperatura ambiente a uma pressão de hidrogeno de 3 bar. Depois de um tempo de reação de 1 hora, se observou pouca ou nenhuma transformação. Depois de hidratar durante 6 horas a temperatura ambiente no se detectou nenhum produto de partida. Para recondicionar, se separou o catalisador mediante um filtro e se enxaguou com metanol (2 x 20 ml). Depois de retirar o solvente, se obteve um resíduo de 198 mg. Os análises NMR mostraram que o produto bruto era 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-

1H-indol-2-il)ciclohexanamina (isômero polar) (rendimento de 94%) em forma quase pura.

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

- 5 Se diluiu 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero apolar, 102 mg, 0.33 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (4 ml) e se mesclou com ácido cítrico (62 mg, 0.32 mmol) diluída em isopropanol quente (1 ml). A solução se esfriou a 5° C (refrigerador) e se deixou repousar durante 3 horas. o sedimento resultante foi separado mediante um filtro. De este modo, se obteve ou
- 10 hemicitrato do isômero apolar Exemplo 131 com um rendimento de 108 mg (80%, ponto de fusão: 208 – 211 °C).

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

- 15 Se diluiu 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polar, 200 mg, 0.63 mmol) a temperatura de ebulição em isopropanol (2 ml) e se mesclou com ácido cítrico (120 mg, 0.63 mmol) diluído em isopropanol quente (1 ml). Depois de refrigerar a solução, se precipitou um sedimento pegajoso que se converteu em uma substância sólida vítrea ol ser dessecada ao vácuo. Se absorveu a substância em H₂O (6 ml) e se mesclou em um morteiro. A substância sólida obtida
- 20 foi separada mediante um filtro. De este modo, se obteve o citrato do isômero apolar Exemplo 132 com um rendimento de 152 mg (59%, ponto de fusão: 124 – 129 °C).

Exemplo 133: 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 134: 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

5 Se diluiu a base livre do Exemplo 33 (210 mg, 0.567 mmol) em metanol (35 ml) e se mesclou com paládio ao carbono (5%, 90 mg). A mescla reativa foi hidratada durante 5 horas a uma pressão de 3 bar o catalisador foi retirado a través de celite e o filtrado foi concentrado. o resíduo sólido (185 mg) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 G (40 g): Etilacetato / metanol 10:1 (250 ml),
10 etilacetato / metanol 4:1 (250 ml)]. Se obteve 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereoisomero mais polar) com um rendimento de 50% (105 mg), com um ponto de fusão de 65 – 70 °C. o diastereoisomero mais apolar se isolou junto com o produto derivado com um rendimento de 26% (54 mg). Esta fração foi purificada varias vezes mediante cromatografia [gel de sílice 60 G (20
15 g): triclorometano / metanol 40:1 (250 ml)]. De este modo, se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 43 mg (20%) com traças de impurezas e assim se usou para preparar o citrato.

1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) diastereómero apolar

20 Se diluiu 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)dimetilciclohexanamina (isômero apolar) (41 mg, 0.11 mmol, impuro) a 60 °C em etanol (7 ml) e se mesclou com uma solução etanólica (3 ml) de ácido cítrico (24 mg, 0.12 mmol). Depois de um tempo de reação de 2 horas a temperatura ambiente, se separou a sustância sólida incolor mediante filtração e se enxaguou com etanol (2 ml) e dietiléter (2 ml). De este

modo, se obteve o exemplo 133 com um rendimento de 48% (30 mg) e um ponto de fusão: 237 – 242 °C.

1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1)
diastereómero polar

- 5 Se diluiu 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (isômero mais polar) (105 mg, 0.29 mmol) a 40 °C em etanol (5 ml) e se mesclou com uma solução etanólica (3 ml) de ácido cítrico (62 mg, 0.32 mmol). Depois de um tempo de reação de 16 horas a temperatura ambiente, não se precipitou nenhuma sal. A mescla reativa se concentrou. o resíduo se diluiu em etanol (1.5 ml). Logo, se
- 10 adicionou dietiléter (20 ml) Al cabo de 30 minutos, a substância sólida incolor foi separada mediante filtração e enxaguada com dietiléter (2 x 3 ml). De este modo, se isolou o citrato (Exemplo 134) com um rendimento de 56% (91 mg).

Exemplo 135: 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, cloridrato (diastereómero polar)

- 15 Se diluiu o exemplo 34 (337 mg, 1.0 mmol) em metanol (35 ml) e se mesclou com paládio ao carbono (aos 5%, 144 mg). A mescla reativa se hidratou durante 4 horas a uma pressão de 3 bar. Devido a que não pode observar se nenhuma transformação se adicionou varias vezes o catalisador (Pd/C aos 5% 144 mg) e se hidratou durante 2 horas a uma pressão de 3 bar. Al cabo de 2 horas, não pode
- 20 observar se nenhum educto. o catalisador se separou a través de celite e se concentrou o filtrado. o resíduo sólido (297 mg) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (50 g): metanol (600 ml)]. Se obteve 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero polar) com um rendimento de 62% (209 mg) com um ponto de fusão de 257 – 263 °C. Não se
- 25 obteve outro diastereómero.

Se diluiu 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero polar) (135 mg, 0.398 mmol) em triclorometano (15 ml) e metanol (10 ml) e se mesclou com 5 N de ácido clorídrico (0.16 ml, 0.8 mmol) em propano-2-ol. A solução cor líia foi concentrada e mesclada com dietiléter (40 ml). Al cabo de 30 minutos, se separou o cloridrato mediante filtração e enxágüe com dietiléter (2 x 2 ml) em forma de sustância sólida de cor líia. De este modo, se obteve o exemplo 135 com um rendimento de 56% (84 mg) com um ponto de fusão de 274 – 276 °C.

Exemplo 136: 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero polar

Se diluiu o exemplo 35 (329 mg, 0.92 mmol) em metanol (100 ml) e se mesclou com paladio ao carbono (aos 5%, 124 mg). A mescla reativa foi hidratada durante 5 horas a uma pressão de 3 bar. Debido a que a transformação no foi completa, se adicionou varias vezes o catalisador (40 mg) e se hidratou 16 horas mais. o catalisador foi filtrado a través de celite e o filtrado foi concentrado. o resíduo sólido (306 mg) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 G (45 g): Etilacetato / metanol 4:1 (500 ml), metanol (200 ml)]. Se obteve 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina (diastereoisomero polar) com um rendimento de 62% (205 mg). Se diluiu 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina (diastereoisomero polar) (246 mg, 0.686 mmol) a 60 °C em etanol (36 ml) e se mesclou com uma solução etanólica (3 ml) de ácido cítrico (146 mg, 0.76 mmol). Depois de um tempo de reação de 16 horas a temperatura ambiente, se separou a sustância sólida incolor mediante filtração e se enxaguou com etanol (2 ml) (150 mg). Se concentrou o filtrado a 5 ml e se mesclou com dietiléter (50 ml). Al cabo de 30 minutos, se separou outra sustância sólida e se enxaguou com dietiléter (2 x 5 ml) (91 mg). Ambas frações foram concentradas. De

este modo se obteve o exemplo 136 com um rendimento de 64% com um ponto de fusão de 238 – 245 °C.

Exemplo 137: Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato, citrato (2:1), diastereómero apolar

5 Exemplo 138: Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato, citrato (2:1), diastereómero polar

(±)-metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato

Se diluiu metil 2-(1H-indol-3-il)acetato (Ind-47) (757 mg, 4 mmol) e a ketona (Ket-10) (868 mg, 4 mmol) em diclorometano (80 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (540 µl, 6 mmol). A mescla se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (50 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fase orgânica, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.52 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g): MeOH (500 ml)]. Se obteve (±)-metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato com um rendimento de 936 mg (60%) como substância sólida amarela.

20 Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu (±)-metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-enil)-1H-indol-3-il)acetato (936 mg, 2.4 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 30 ml). Logo, se mesclou de aos poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (2.88 g, 24 mmol) em o lapso de 1 hora. Depois de concluir a adição, a mescla reativa se seguiu agitando durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar,

se diluiu a mescla reativa com EtOH (10 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 2N de NaOH (100 ml). A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (4 x 40 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o

5 produto bruto obtido (900 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g): MeOH (1000 ml)]. Se obteve metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 290 mg (31%). o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 200 mg (21%). Ambos produtos foram óleos incolores.

10 Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato citrato (2:1) diastereómero apolar

Se diluiu metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato (diastereómero mais apolar) (290 mg, 0.74 mmol) em diclorometanol quente (150 ml) e se mesclou com ácido cítrico (143 mg, 0.74 mmol). A solução transparente se

15 deixou repousar durante 16 horas a 4 °C. A substância sólida incolor precipitada foi extraída e dessecada. De este modo, o exemplo 137 se obteve com um rendimento de 250 mg (67%), com um ponto de fusão de 226 – 229 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 2H), 3.57 (s, 1H), 6.87 –

20 7.97(m, 2H), 7.23 – 7.51 (m, 7H,), 10.76 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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.

Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato, citrato (2:1)

25 diastereómero polar

Se diluiu [metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato (diastereómero mais polar) (200 mg, 0.51 mmol) em diclorometanol quente (100 ml) e se mesclou com ácido cítrico (99 mg, 0.96 mmol). A solução transparente se deixou repousar durante 16 horas a 4 °C. A substância sólida incolor precipitada foi extraída e dessecada. De este modo, o exemplo 138 se obteve com um rendimento de 170 mg (57%), com um ponto de fusão de 190 – 193 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 128.6, 133.8, 135.0, 140.4, 171.2, 172.0, 176.8.

Exemplo 139: 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 140: 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 36 (705 mg, 1,522 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (HBr aos 33%, 35 ml). Logo, se mesclou de poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (1.808 g, 15.23 mmol) em o lapso de 40 minutos e se agitou durante 20 minutos mais. Logo, se diluiu a mescla com água (300 ml). A mescla foi agitada durante 1 hora a 5 °C. o produto se precipitou como bromuro de hidrogeno que se filtrou e se enxaguou com água (2 x 5 ml). A substância sólida

úmida de cor rosado (5.0 g), se adicionou 1 N de NaOH (50 ml). A mescla foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo filtradas. Os componentes líquidos foram totalmente retirados ao vácuo. o óleo amarelo (630 mg) se mesclou com metanol (10 ml) durante 1 hora a 5 ° C. Se precipitou 1-benzil-4-(3-ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) como sustância sólida branca. Extraui-se e enxaguou com metanol (2 x 1 ml) (326 mg, 48%, ponto de fusão de 120 – 126 °C). o filtrado foi concentrado (165 mg de óleo). Depois de a separação cromatográfica de esta mescla [gel de sílice 60 (20 g): cloroformo / metanol 40:1 (410 ml)], se obteve o diastereoisomero mais polar (95 mg, 15%) como óleo amarelo.

1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1) diastereómero apolar

Se diluiu 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais apolar) (285 mg, 0.641 mmol) em etanol quente (12 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (135 mg, 0.703 mmol em 2 ml). Logo se agitou a mescla durante toda a noite a temperatura ambiente, logo se filtrou e se enxaguou com um pouco de etanol. De este modo, se obteve o exemplo 139 com um rendimento de 99% (334 mg) com um ponto de fusão de 208 – 213 °C.

1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) diastereómero polar

Se diluiu 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais polar) (92 mg, 0.215 mmol) e ácido cítrico (44 mg, 0.229 mmol) em etanol quente (0.5 ml). A solução transparente se pipetou lentamente a temperatura ambiente dietiléter (10 ml). A mescla se agitou durante toda a noite a

temperatura ambiente. Precipitou-se uma substância sólida branca que foi filtrada e enxaguada com dietiléter. De este modo, se obteve o exemplo 140 com um rendimento de 66% (88 mg) com um ponto de fusão de 110 – 115 °C.

Exemplo 141: 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) diastereómero apolar

Exemplo 142: 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1) diastereómero polar

1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 37 (750 mg, 1,64 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (HBr aos 33%, 40 ml). Logo, se mesclou a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (1,950 g, 16.43 mmol) em o lapso de 40 minutos e se agitou durante 20 minutos mais. Logo, se diluiu a mescla com água (300 ml). A mescla foi agitada durante 1 hora a 5 °C. o produto se precipitou como bromuro de hidrogeno que se filtrou e se enxaguou com água (2 x 5 ml). A substância sólida úmida de cor rosado (5.0 g), se adicionou 1 N de NaOH (50 ml). A mescla foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram totalmente retirados ao vácuo. A substância sólida (615 mg) se mesclou com metanol (6 ml) durante toda a noite a temperatura ambiente. Se precipitou 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) como substância sólida coloreada. Filtrou-se e enxaguou com metanol (2 x 1 ml) e dietiléter (2 x 1 ml) (277 mg). o filtrado foi concentrado (330 mg de óleo). Depois de a separação cromatográfica de este óleo [gel de sílice 60 (40 g): etilacetato (1500 ml)], se obtiveram outras quantidades do diastereoisomero mais apolar (61 mg, em total

49%, ponto de fusão: 140 – 143 °C) e do diastereoisomero mais polar (207 mg, 30%, óleo).

1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

5 Se diluiu 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais apolar) (304 mg, 0.719 mmol) em uma mescla de diclorometano (4 ml) e etanol (2 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (145 mg, 0.755 mmol em 4 ml). A solução foi concentrada a aprox. 2 ml. A substância sólida foi precipitada e enxaguada com etanol (2 x 0.5 ml). De este modo, o exemplo 141 se obteve com um rendimento de 72% (320 mg) como substância sólida branca, com um ponto de fusão de 214 – 217 °C.

1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

15 Se diluiu 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais polar) (85 mg, 0.201 mmol) e ácido cítrico (43 mg, 0.224 mmol) em etanol (2 ml). A solução transparente se pipetou lentamente dietiléter (20 ml) a temperatura ambiente. A mescla se agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. Precipitou-se uma substância sólida colorada, se filtrou e se enxaguou com dietiléter (2 x 1 ml). De este modo, o exemplo 142 se obteve com um rendimento de 69% (76 mg) com um ponto de fusão de 110 – 115 °C.

Exemplo 143: 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 144: 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, cloridrato (1:1), diastereómero polar

1-butyl-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina,
(diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 38 (777 mg, 1,811 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (HBr aos 33%, 40 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho (2,150 g, 18.1 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 40 minutos e se agitou durante 20 minutos mais. Logo, se diluiu o composto com água (250 ml) e se agitou durante 1 hora a 5 °C. o produto se precipitou como bromuro de hidrogeno que se filtrou e se enxaguou com água (2 x 5 ml). A substância sólida úmida coloreada (5.0 g), se adicionou 1 N de NaOH (50 ml). A mescla foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram totalmente retirados ao vácuo. Obteve-se um óleo amarelo (650 mg). Depois de a separação cromatográfica de esta mescla [gel de sílice 60 (80 g): etilacetato / metanol 10:1 (1100), etilacetato / metanol 2:1 (540 mg)], se obteve 1-butyl-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereómero mais apolar, 306 mg, 43%, ponto de fusão: 155 – 165 °C) e o diastereoisomero mais polar (163 mg, 23%, ponto de fusão 258 – 264 °C) como substância sólida branca.

1-butyl-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:1)
diastereómero apolar

Se diluiu 1-butyl-4-(3-ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) (277 mg, 0.702 mmol) e ácido cítrico (142 mg, 0.739 mmol) em etanol quente (20 ml). Uma substância sólida se precipitou a temperatura ambiente. A mescla se deixou repousar toda a noite a 5 °C, logo se filtrou e se enxaguou com um pouco de etanol. De este modo, o exemplo 143 se obteve com um rendimento de 72% (298 mg) com um ponto de fusão de 228 – 232 °C.

1-butyl-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, cloridrato (1:1), diastereómero polar

Se diluiu 1-butyl-4-(3-ciclohexilmetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero polar) (135 mg, 0.342 mmol) e ácido cítrico (71 mg, 0.370 mmol) em etanol quente (4 ml). A solução transparente se pipetou lentamente dietiléter (26 ml) a temperatura ambiente. A mescla se agitado a temperatura ambiente durante toda a noite. A sustância sólida banca se filtrou e se enxaguou com dietiléter. De este modo, se obteve com um rendimento de 50% (101 mg) com um ponto de fusão de 268 – 272 °C. *Este produto foi identificado como cloridrato.*

Exemplo 145: 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butyl-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 146: 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butyl-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butyl-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 39 (438 mg, 1,133 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 25 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (1,345 g, 11.330 mmol) em o lapso de 40 minutos e se agitou durante 20 minutos mais. Logo, se diluiu a mescla com água (100 ml). A mescla se agitou durante 1 hora a 5 °C. o produto se precipitou como bromuro de hidrogeno que foi filtrado e se enxaguado com água (2 x 5 ml). A sustância sólida amarela úmida (4.0 g), se adicionou 1 N de NaOH (50 ml). A mescla foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram totalmente retirados ao vácuo. Obteve-se um óleo (425 mg). Depois de a separação cromatográfica de

esta mescla [gel de sílice 60 (40 g): etilacetato (500 ml) etilacetato / metanol 4:1 (750)], se obteve 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereómero mais apolar, 210 mg, impuro) e o diastereoisomero mais polar (178 mg, 40%) como óleo amarelo.

- 5 O diastereoisomero mais apolar foi novamente purificado. Se mesclou com metanol quente (6 ml) e se deixa repousar toda a noite a 10 °C. A substância sólida incolor resultante (144 mg, 33%, ponto de fusão de 72 – 78 °C e 97 – 99 °C) foi absorvida e enxaguada com metanol frio (2 x 0.5 ml).

4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1),
10 (diastereómero apolar)

Se diluiu 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereómero mais apolar) (121 mg, 0.311 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (63 mg, 0.328 mmol em 1 ml). A solução foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. A substância sólida
15 precipitada foi absorvida e enxaguada com dietiléter (2 x 1 ml). De este modo, o exemplo 145 se obteve com um rendimento de 61% (111 mg) com um ponto de fusão de 167 – 171 °C.

4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (1:1),
(diastereómero polar)

20 Se diluiu 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, (diastereómero mais polar) (157 mg, 0.404 mmol) em dietiléter (10 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (83 mg, 0.432 mmol em 5 ml). A mescla foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. A substância sólida precipitada foi absorvida e enxaguada com dietiléter (2 x 1 ml). De este modo, o exemplo 146

(sustância sólida coloreada) se obteve com um rendimento de 55% (130 mg) com um ponto de fusão de 90 – 95 °C (Purificação mediante HPLC aprox. 88%)

Exemplo 147: 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

5 Exemplo 148: 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 40 (913 mg, 2.033 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 46 ml). Logo, se adicionou de a pouco pó de estanho a temperatura ambiente (2,415 g, 20,344 mmol) em o lapso de 40 minutos e se agitou durante 20 minutos mais. Logo, se diluiu a mescla com água (300 ml). A mescla foi agitada durante 1 hora a 5 °C. o produto se precipitou como bromuro de hidrogeno que se filtrou e se enxaguou com água (2 x 5 ml). A sustância sólida rosada úmida
10 (5.7 g), se adicionou 1 N de NaOH (50 ml). A mescla foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram totalmente retirados ao vácuo. Obteve-se um óleo amarelo (776 mg). Depois de a separação cromatográfica de esta mescla [gel de sílice 60 (80 g): etilacetato (500 ml) etilacetato / metanol 20:1 (525),
15 etilacetato / metanol 5:1 (600 ml), etilacetato / metanol 2:1 (600 ml)], se obteve 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereoisomero mais apolar) (472 mg, impuro) e o diastereoisomero mais polar (269 mg, 32%, ponto de fusão: 195 – 198 °C) como sustância sólida banca.

O diastereómero mais apolar foi novamente purificado. Foi mesclada com metanol
20 (15 ml), agitado toda a noite e logo filtrado. o resíduo se enxaguou com metanol (3 x

1 ml). A substância sólida branca se obteve com um rendimento de 40% (366 mg) e um ponto de fusão de 206 – 209 °C).

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

5 Se diluiu 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero apolar) (294 mg, 0.706 mmol) e ácido cítrico (141 mg, 0.734 mmol) em etanol quente (7 ml). Uma substância sólida se precipitou a temperatura ambiente. A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, logo se filtrou e se enxaguou com um pouco de etanol. De este modo, o exemplo 147 se obteve com
10 um rendimento de 99% (355 mg) com um ponto de fusão de 224 – 228 °C como substância sólida branca.

4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

Se diluiu 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina,
15 (diastereómero polar) (245 mg, 0.588 mmol) e ácido cítrico (122 mg, 0.635 mmol) em etanol quente (2 ml). A substância transparente se pipetou lentamente a temperatura ambiente dietiléter (12 ml). A mescla se deixou repousar toda a noite à temperatura ambiente. A substância sólida branca se filtrou e se enxaguou com dietiléter. De este modo, o exemplo 148 se obteve com um rendimento de 81%
20 (290 mg) com um ponto de fusão de 190 – 192 °C.

Exemplo 149: 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 150: 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 41 (768 mg, 1,733 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 40 ml). Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho a temperatura ambiente (2,060 g, 17,353 mmol) em o lapso de 40 minutos e se agitou durante 20 minutos mais. Logo, se diluiu a mescla com água (100 ml). A mescla foi agitada durante 1 hora a 5 °C. o produto se precipitou como bromuro de hidrogeno que foi filtrado e enxaguado com água (2 x 5 ml). À sustância sólida úmida coloreada (4.3 g), se adicionou 1 N de NaOH (50 ml). A mescla foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram totalmente retirados ao vácuo. Obteve-se um óleo (619 mg). Depois de a separação cromatográfica de esta mescla [gel de sílice 60 (80 g): etilacetato (500 ml) etilacetato / metanol 20:1 (525 ml), etilacetato / metanol 5:1 (600 ml), etilacetato / metanol 2:1 (600 ml)], se obteve 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero mais apolar) (186 mg, 26%, ponto de fusão: 194 – 199 °C) e o diastereómero mais polar (214 mg, 34%, ponto de fusão 205 – 209 °C) como sustância sólida coloreada.

4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar (149)

Se diluiu 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero mais apolar) (146 mg, 0.358 mmol) em uma mescla de diclorometano (4 ml) e etanol (0.5 ml) e se combinou com uma solução etanólica de ácido cítrico (73 mg, 0.380 mmol em 3.5 ml). A solução foi concentrada a aprox. 2 ml. A sustância sólida que se precipitou foi absorvida e enxaguada com etanol (2 x

0.5 ml). De este modo, o exemplo 149 se obteve com um rendimento de 96% (174 mg) como substância sólida branca e com um ponto de fusão de 220 – 223 °C.

4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar (150)

5 Se diluiu 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, (diastereómero mais polar) (150 mg, 0.367 mmol) em diclorometano (10 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (77 mg, 0.401 mmol em 10 ml). A solução foi concentrada a aprox. 2 ml. A substância sólida precipitada foi absorvida e enxaguada com etanol (2 x 0.5 ml) e com dietiléter (2 x 0.5 ml). De este modo, o
10 exemplo 150 se obteve com um rendimento de 74% (163 mg) com um ponto de fusão de 140 – 143 °C.

Exemplo 151: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, diastereómero apolar

Exemplo 152: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, diastereómero polar
15

(±)-dimetil-[1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]amina

Se adicionou a uma solução de indol (Ind-49) (2.17 g, 10.4 mmol) e ketona (Ket-10) (2.70 mg, 12.5 mmol) em diclorometano anidro (80 ml) sob congelamento ácido trifluorometanosulfônico (3.95 g, 2.30 mg, 26 mmol). A solução reativa se agitou
20 durante 3 dias a temperatura ambiente e logo se mesclou com 0.5 N de soda cáustica (50 ml) e se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo. Purificou-se o produto bruto mediante cromatografia instantânea (400 g, 20 x
25 7.6 cm) com cloroformo / metanol (9:1).

Rendimento: (±)-dimetil-[1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]amina: 949 mg (22%), óleo coloreado

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.67 – 1.85 (m, 2H), 1.99 – 2.09 (s, 6H); 2.57 – 2.77 (m, 2H); 2.09 (s, 6H), 2.57 – 2.77 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.85 – 6.90 (dt, 1H, J = 7.0 e 1.0 Hz), 7.14 (ddd, 1H J = 7.4, 4.8 e 0.8 Hz), 7.18 – 7.40 (m, 5H), 7.45 (d, 2H J = 7.7 Hz), 7.55 (dt, 1H, J = 7.6 e 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)ciclohexamina, diastereómero apolar (Exemplo 151) e

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexamina, diastereómero polar (Exemplo 152)

Se diluiu (±)-dimetil-[1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]amina (200 mg, 0.49 mmol) agitando 1 hora a temperatura ambiente em uma solução de bromuro de hidrogeno ao 33% em ácido acético glacial. Logo, se mesclou de a poucos a solução com pó de estanho (622 mg) em o lapso de 30 minutos. Logo, se agitou a mescla durante toda a noite a temperatura ambiente. A mescla foi mesclada com etanol (10 ml) e concentrada ao vácuo. o resíduo pouco solúvel foi mesclado com 5 N de soda cáustica (25 ml) e diclorometano (30 ml), as fases foram separadas e a fase líquida extraída com diclorometano (5 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sultato de sódio e concentradas ao vácuo. o produto bruto (135 mg) se purificou mediante cromatografia instantânea (10 g, 20 x 2.1 cm) com cloroformo / metanol (4:1). o diastereómero apolar e ou diasteromero polar puderam ser separados e se precipitaram como cloridrato devido ao cloroformo empregado. Para obter a base livre, se adicionou uma solução de carbonato de sódio hidrogeno e se extraiu com diclorometano (3 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas ao vácuo.

Rendimento: 25 mg (12 %), substância sólida amorfa amarela

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.46 (t, H₂, 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, 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); 7.43 (m, 7H), 7.59 (dt, 1H, J = 7.7 e 1.8 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 3.9 Hz). 10.77 (s, 1H).

Rendimento (Exemplo 152): 43 mg (21%), substância sólida branca. Ponto de fusão: 205 – 210 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48 (t, H₂, 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 e 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 Hz e 1.8 Hz). 8.45 (d, 1H J = 3.8 Hz); 10.45 (s, 1H).

Exemplo 153: 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido propanoico cloridrato, diastereómero polar

3-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]ácido propanoico (diastereomero mais polar)

Se diluiu a ketona (Ket-10) 1.9 g, 8.75 mmol) e o indol (1.66 g, 8.75 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 50 ml) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho a temperatura ambiente (10.5 g, 87.5 mmol) em o lapso de 2 horas. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa durante 48 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o produto bruto obtido pode purificar se mediante cromatografia en columna [gel de sílice 60 (300 g): MeOH (3000)], se obteve

3-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]ácido propanoico cloridrato

(diastereómero mais polar) com um rendimento de 419 mg (12%) como substância sólida branca.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido propanoico (diastereomero polar) (153)

5 Se diluiu 3-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]ácido propanoico (diastereomero mais polar) (419 mg, 108 mmol) em etilacetato (50 ml). A temperatura ambiente, se pipetou Me₃SiCl (276 µl, 1.16 mmol) e se agitou durante 16 horas. o solvente se destilou em o vaporizador giratório se obtém o exemplo 153 (458 mg, ponto de fusão 242 – 245 °C, 100%) em forma de substância sólida branca.

10 Exemplo 156: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), 1 diastereómero

1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero 1)

Se diluiu o exemplo 42 (956 mg, 2.57 mmol) em metanol (60 ml), se mesclou com Pd/C (ao 5%, 300 mg) e se hidratou agitando a 3 bar de pressão e 40 °C. Para
15 recondicionar, se filtrou o catalisador a través de celite e se retirou o metanol ao vácuo. Depois de a separação cromatográfica do resíduo restante (834 mg de óleo amarelo) [gel de sílice 60 (70 g); ciclohexano / etilacetato 2: 1 (450 ml) ciclohexano / etilacetato 1:1 (1000 ml), etilacetato (500 ml), etilacetato / metanol 1:1 (300 ml)], se obteve uma substância sólida coloreada (432 mg). Esta substância foi suspendida en
20 etilacetato (3 ml), logo filtrada e enxaguada com etilacetato (3 x 0.5 ml). Se obteve um dos diastereoisomeros possíveis como substância sólida coloreada (208 mg, 22%, ponto de fusão: 232 – 250 °C).

Se diluiu 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (200 mg, 0.534 mmol) e ácido cítrico (105 mg, 0.547 mmol) em metanol quente (6 ml). A
25 solução transparente foi concentrada gel ao vácuo. o resíduo foi agitado com

metilacetato (5 ml) durante toda a noite e enxaguado com dietiléter (2 x 2 ml). De este modo, se obteve o exemplo 156 com um rendimento de 61% (185 mg) com um ponto de fusão de 250 – 265 °C (e se sublimou por encima de 230 °C).

Exemplo 157: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina clorhidrato, 1 diastereómero

Exemplo 158: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina citrato (1:1) , 1 diastereómero

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina citrato, 1 diastereómero e

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina clorhidrato, 1 diastereómero (157)

Se diluiu uma solução do Exemplo 43 (736 mg, 2.17 mmol) em metanol (50 ml) com Pd/C (aos 5%, 230 mg) e se hidratou agitando a 3 bar de pressão e 40 °C. Para recondicionar, se filtrou o catalisador e se retirou o metanol ao vácuo. Depois da separação cromatográfica do resíduo restante (796 mg de óleo amarelo) [gel de sílice 60 (70 g); etilacetato / metanol 100:1 (500 ml) etilacetato / metanol 20:1 (525 ml), etilacetato / metanol 10:1 (1100 ml), etilacetato / metanol 5:1 (350 ml), etilacetato / metanol 1:1 (300 ml)] se obteve uma mescla amarela a partir do óleo e a substância sólida (550 mg). Esta substância foi suspensa em dietiléter (10 ml), logo suspensa e filtrada. A substância sólida filtrada se enxaguou com dietiléter (2 x 2 ml) e se voltou a cristalizar a partir de álcool isopropil. Obteve-se o exemplo 157 como substância sólida coloreada (244 mg, 16%, ponto de fusão: 256 – 272 °C). Concentrou-se o filtrado etéreo e o resíduo de ciclohexano (3 ml) se voltou a cristalizar. Se obteve uma substância sólida branca (1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-

indol-2-il)ciclohexanamina, 1 diasteroisero, 78 mg, 8%, ponto de fusão: 127 – 130 °C.

Se diluiu 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (1 diasteroisero) (73 mg, 0.214 mmol) e ácido cítrico (43 mg, 0.224 mmol) em metanol quente (5 ml). A solução transparente foi concentrada ao vácuo. o resíduo foi agitado com dietiléter (15 ml) durante toda a noite, logo filtrado e enxaguado com dietiléter (2 x 1 ml). De este modo, se obteve o exemplo 158 como sustância sólida banca com um rendimento de 71% (81 mg) com um ponto de fusão de 83 – 90 °C.

Exemplo 159: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1) diastereómero apolar

Exemplo 160: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1) diastereómero polar

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 44 (1057 mg, 2.948 mmol) em bromuro de hidrogeno / ácido acético glacial (33%, HBr 70 ml). Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho a temperatura ambiente (5,520 g, 44.2 mmol) en o lapso de 1 hora e se agitou durante 1 hora mais. Logo, se diluiu a mescla com dicloroetano (250 ml). Sob refrigeração, se adicionou 3 N de uma solução de hidróxido de sódio (750 ml). A mescla foi agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados (976 mg de sustância sólida coloreada). Depois de a separação cromatográfica de esta mescla [gel de sílice 60 (100 g): etilacetato / metanol 1:10 (550 ml) etilacetato / metanol 20:3 (575 ml), etilacetato / metanol 5:1 (1200 ml), etilacetato / metanol 3:1 (400 ml)], se obteve

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar (318 mg, 30%, ponto de fusão: 177 – 181 °C) e o diastereoisomero mais polar (267 mg, 25%, ponto de fusão 211 – 215 °C) como sustância sólida banca e coloreada.

5 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1)
(diastereómero apolar (159)

Se diluiu N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) (155 mg, 0.430 mmol) em metanol quente (80 ml) e se mesclou com uma solução metabólica de ácido cítrico (85 mg, 0.442 mmol em 5
10 ml). Logo, a mescla foi agitada durante 2 horas e filtrada. De este modo, se obteve o exemplo 159 como sustância sólida banca, com um rendimento de 77% (182 mg) com um ponto de fusão de 243 – 249 °C.

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1)
(diastereómero apolar)

15 Se diluiu N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais polar) (248 mg, 0.688 mmol) e ácido cítrico (136 mg, 0.707 mmol) em metanol quente (5 ml). A solução transparente foi concentrada ao vácuo. o resíduo foi agitado com metilacetato (5 ml) durante 1 hora, logo se filtrou e enxaguou com dietiléter. De este modo, se obteve o exemplo 160 como sustância
20 sólida coloreada com um rendimento de 60% (187 mg) com um ponto de fusão de 188 – 192 °C.

Exemplo 161: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero mais apolar

Se diluiu uma solução de a olefina do Exemplo 45 (335 mg, 0.769 mmol) em metanol
25 (40 ml) com o catalisador (110%, Pd/C ao 5%) e se hidratou agitando a 3 bar de

pressão e 40 °C. Para recondicionar, se filtrou o catalisador e se retirou ou metanol ao vácuo. Depois de a separação cromatográfica do residuo restante [gel de sílice 60 (40 g); etilacetato / metanol (10:1, 550 ml) etilacetato / metanol (1:1, 450 ml), etilacetato / metanol (1:2, 480 ml), metanol (750 ml)] se obteve o diastereoisomero mais apolar (93 mg, 27%, ponto de fusão: 233 – 237 °C) e o diastereoisomero mais polar (150 mg, 44%, ponto de fusão: 198 – 203 °C) como sustância sólida banca.

Diastereómero mais apolar

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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), 7.488 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 8.33 (s, amplo, 1H), 8.39 (dd, J = 4.48, 1.48 Hz, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 25.1; 27.0; 32.0; 34.8, 36.4, 36.8, 37.0, 57.7 (amplo), 108.4, 110.8, 118.9, 120.9, 124.1, 125.9, 127.9, 128.0, 135.3, 138.9 (amplo), 140.2, 149.4.

Diastereómero mais polar

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 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 = 7.51 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.79, Hz, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 25.5; 28.6; 31.8; 34.0, 36.27, 36.30, 37.8, 57.7, 108.4, 110.5, 117.9, 119.2, 121.1, 124.2, 126.0, 128.0, 135.2, 139.2, 139.9, 149.4, 151.2.

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (70 mg, 0.160 mmol) em uma mescla de metanol (2 ml) e cloroformo (2 ml) e se mesclou com ácido cítrico (33 mg, 0.172 mmol) diluído em metanol (2 ml). A solução transparente foi concentrada ao

vácuo. o resíduo foi agitado com etanol quente (4 ml). Para dissolver, se pipetou lentamente a temperatura ambiente etilacetato (4 ml) e dietiléter (4 ml). o citrato desejado se precipitou em forma de sustância sólida branca. A mescla seguiu agitando se durante 2 horas mais a temperatura ambiente, logo se filtrou e enxaguou com dietiléter. De este modo, se obteve a sustância sólida branca com um rendimento de 81% (82 mg) com um ponto de fusão de 150 – 155 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.10 – 1.32 (m, 4H), 1.71 – 1.90 (m, 4H); 1.71- 1.90 (m, 2H), 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, 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)

Exemplo 162: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar obtido em o exemplo 161 (135 mg, 0.308 mmol) e ácido cítrico (60 mg, 0.312 mmol) em metanol (4 ml). A solução transparente foi concentrada ao vácuo. o resíduo foi diluído com isopropanol quente (10 ml). A mescla se agitou a 5 °C durante 2 horas. o citrato desejado se precipitou em forma de sustância sólida branca que foi filtrada e enxaguada com dietiléter. De este modo, se obteve o produto com um rendimento de 61% (119 mg) com um ponto de fusão de 122 – 150 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 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, desob, DMSO), 2.55 (dd, J = 32.28, 17.12 Hz, 4H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 2.95 – 3.06 (m, 2H), 2.95 – 3.06 (m, 2H), 3.23 (s,), 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 Hz, 2 H), 10.74 (s, 1H)

Exemplo 163: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

5 Se diluiu uma solução de a olefina do Exemplo 46 (390 mg, 0.971 mmol) em metanol (40 ml) com o catalisador (140%, Pd/C ao 5%) e se hidratou agitando a 2 bar de pressão e 40 °C. Para recondicionar, se filtrou o catalisador e se retirou o metanol ao vácuo. Depois de a separação cromatográfica do resíduo restante [gel de sílice 60 (50 g); etilacetato / metanol (5:1, 250 ml) etilacetato / metanol (1:1, 450 ml),
10 metanol (1800 ml)] se obteve o diastereoisomero mais apolar (89 mg, 23%, ponto de fusão: 210 – 250 °C) (se sublimou encima de 200 °C) e o diastereoisomero mais polar (221 mg, 56%, ponto de fusão: 206 -212 °C) como sustância sólida branca.

Diastereómero mais polar

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.75 – 0.92 (m, 3H), 0.97 (t, J = 6.88 Hz, 2H), 1.11
15 – 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), 10.59 (s, amplo, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 13.9; 23.4; 25.6; 26.1, 26.6, 29.7, 31.1, 34.2, 36.4, 37.2, 107.6, 111.5, 118.4, 120.8, 124.4, 127.3, 135.9, 138.8 (amplo), 149.3,
20 151,5.

Para preparar o citrato se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (63 mg, 0.156 mmol) e ácido cítrico (31 mg, 0.161 mmol) em metanol quente (20 ml). A solução transparente foi concentrada ao vácuo e o resíduo se diluiu em etanol quente (2 ml). Para dissolver, se pipetou lentamente etilacetato (8 ml) e dietiléter (30
25 ml) a temperatura ambiente. o citrato desejado se precipitou em forma de sustância

sólida branca. A mescla seguiu agitando se durante toda a noite a temperatura ambiente, logo se filtrou e se enxaguou com dietiléter. o pó amarelo se obteve com um rendimento de 61% (57 mg) com um ponto de fusão de 184 – 187 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 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, 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).

Exemplo 164: 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar obtido em o exemplo 163 (234 mg, 0.508 mmol) e ácido cítrico (113 mg, 0.588 mmol) em metanol quente (20 ml). A solução transparente foi concentrada ao vácuo e o resíduo foi diluído com etanol quente (20 ml). Para dissolver, se pipetou lentamente etilacetato (6 ml) e dietiléter (20 ml) a temperatura ambiente. A mescla se agitou a temperatura ambiente durante toda a noite. o citrato desejado se precipitou em forma de pó amarelo que foi filtrado e enxaguado com dietiléter. De este modo, se obteve o produto com um rendimento de 76% (261 mg) com um ponto de fusão de 97 – 103 °C.

Exemplo 165: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:4): diastereómero mais apolar

Se diluiu o exemplo 47 (400 mg, 0.95 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr aos 33%, 25 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (1,126 g, 9.49 mmol) em o lapso de 40 minutos. Devido a que a transformação no foi completa segundo a cromatografia de capa delgada, se adicionou mais pó de estanho (0.57 g, 4.8 mmol) e se agitou a mescla durante 1

hora mais. Logo, se diluiu a mescla com diclorometano (250 ml). Logo, se adicionou lentamente uma solução de 3N de NaOH (280 ml) sob refrigeração, de tal modo que a temperatura nunca excedeu de 25 °C. A mescla se agitou durante 20 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram totalmente retirados ao vácuo. Obteve-se uma substância sólida amarela (369 mg). Depois de a separação cromatográfica de esta mescla [gel de sílice 60 (50 g): cloroformo / metanol (50:1, 250 ml), cloroformo / metanol (25:1, 250 ml), etilacetato / metanol (10:1, 250 ml) etilacetato / metanol (5:2, 320 ml], se obteve o diastereoisômero mais apolar (148 mg, 37%, ponto de fusão: 267 – 270 °C) e o diastereoisômero mais polar (81 mg, 20%, ponto de fusão: 228 – 232 °C) como substância sólida branca.

Diastereómero mais apolar

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆+ 0.02 ml de DCl ao 20% em D₂O) □ ppm: 1.51 (d, J = 12.42 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), 7.38 – 7.63 (m, 4H), 7.63 – 7.31 (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 de DCl ao 20% em D₂O) □ ppm: 24.4; 26.7; 30.9; 32.1, 36.3, 37.1, 38.1, 66.5, 107.0, 117.9, 118.3, 120.6, 127.1, 127.8, 128.6, 128.7, 1.29.7, 134.1, 135.2, 140.4, 140.5, 163.4

Diastereómero mais polar

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆+ 0.02 ml de DCl ao 20% em D₂O) □ 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-d₆ + 0.02 ml de DCI ao 20% em D₂O) □ 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, 1.29.6, 130.4, 135.1, 138,7, 140.5, 163.2

Para preparar o citrato desejado, se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (122 mg, 0.288 mmol) e ácido cítrico (57 mg, 0.297 mmol) em metanol (200 ml) sob esquentamento. A solução foi concentrada a 10 ml ao vácuo e se deixou repousar durante toda a noite a 5 °C. o citrato precipitado foi absorvido e enxaguado com metanol (2 x 0.5 ml). A substância sólida banca se obteve com um rendimento de 86% (153 mg) com um ponto de fusão de 198 – 203 °C e 273 – 278 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.26 - 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.67 (m, 2H); 1.87 - 2.26 (m, 9H); 2.65 (dd, J = 30.24, 15.31 Hz, 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)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 127.8, 1.35.4, 140.2, 149.1, 150,8, 166.8, 171.2, 175.2.

Exemplo 166: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar obtido em o exemplo 165 (58 mg, 0.137 mmol) e ácido cítrico (28 mg, 0.146 mmol) em metanol (80 ml). A solução foi concentrada a 10 ml e se deixou repousar durante toda a noite a 5 °C. o citrato precipitado foi extraído e enxaguado com metanol (2 x 0.5 ml). De este modo, se obteve a

sustância sólida branca com um rendimento de 65% (55 mg) com um ponto de fusão de 223 – 225 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.28 – 1.58 (m, 3H), 1.60 – 1.82 (m, 1H); 2.05 – 2.29 (m, 3H), 2.42 – 2.62 (m), 2.62 – 2.74 (m, 1H), 2.84 – 2.94 (m, 2H), 2.84 – 2.94 (m, 2H), 2.84 – 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)

Exemplo 167: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-54) (0.850 g, 3.08 mmol) e a cetona (Ket-10) (688 mg, 3.08 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.82 ml, 9.24 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (15 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml) se seguiu agitando durante 60 minutos, as fases foram separadas, a fase líquida se extraiu com CH₂Cl₂ e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo restante foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ /MeOH (9:1).

Rendimento: 777 mg (53%), sustância sólida porosa

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, m), 6.88 (1H, t), 7.01 (1H, m), 7.22 (6H, m), 7.44 (4H, m), 7.67 (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-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

A uma solução de a olefina assim obtida (770 mg, 1.62 mmol) em HBr / ácido acético glacial (40 ml) se adicionou estanho (1.92 g) em o lapso de 30 minutos e se

agitou durante 5 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se concentrou a mescla reativa hasta secar se e se diluiu o resíduo em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com CH₂Cl₂. Todas as fases foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia com CHCl₃ / MeOH (20:1 – 1:1).

Rendimento: 223 mg (29%), diastereómero apolar

176 mg (23%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (200 mg, 0.42 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (80 mg, 0.42 mmol) em etanol quente (5 ml). Depois de deixar repousar 2 horas em o refrigerador, se extraiu a sustância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 152 mg (54%); *Ponto de fusão:* 171 – 172 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48 (4 H, m), 2.18 (8 H, m); 2.72 (7 H, m); 3.16 (4 H, m), 3.52 (3 H, s), 6.98 (2 H, m), 7.01 (2 H, m), 7.16 (2 H, m), 7.44 (9 H, m), 10.67 (1 H, s).

Citrato (etanol)

Exemplo 168: N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar obtido em o exemplo 167 (168 mg, 0.35 mmol) em metanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (68 mg, 0.35 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de mesclar com dietiléter (20 ml) e deixar repousar em o refrigerador durante 2 horas, se extraiu a sustância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 87 mg (37%); *Ponto de fusão:* >270 °C (separação)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.35 (2 H, m), 1.54 (2 H, m); 2.00 (2 H, m); 2.37 (6 H, s), 2.61 (2 H, m), 2.83 (4 H, m), 3.14 (4 H, m), 3.53 (3 H, s), 6.88 (3 H, m), 7.19 (3 H, m), 7.49 (7 H, m), 10.36 (1 H, s).

Citrato (etanol)

5 Exemplo 169: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol

Se diluiu 3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol (Ind-55) (444 mg, 2.0 mmol) e a ketona (Ket-10) (434 mg, 2.0 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.54 ml, 6.0 mmol). A mescla se
10 agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (10 ml) e CH₂Cl₂ (10 ml) se seguiu agitando durante 30 minutos, as fases foram separadas, a fase líquida se extraiu com CH₂Cl₂ e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi
15 purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ /MeOH (9:1).

Rendimento: 320 mg (38%), substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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, t), 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)

20 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (0.9 g) a uma solução de a olefina assim obtida (300 mg, 0.71 mmol) em HBr / ácido acético glacial (15 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com etanol, se
25 concentrou a mescla reativa hasta secar-se e se diluiu o resíduo em 5N de NaOH

(20 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 . Todas as fases foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (9:1 – 4:1).

5 *Rendimento:* 141 mg (47%), diastereómero apolar

58 mg (19%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (116 mg, 0.27 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (53 mg, 0.27 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de deixar repousar 2 horas no refrigerador, se
10 extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 120 mg (71%); *Ponto de fusão:* 139 – 140 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.42 (2 H, m), 1.56 (2 H, m); 2.01 (2 H, m); 2.15 (6 H, s), 2.64 – 2.27 (6 H, m), 3.04 (2 H, t), 3.45 (2 H, t), 6.93 (2 H, m), 7.14 (2 H, m), 7.42 (6 H, s), 7.62 (1 H, m), 8.49 (1 H, m), 10.67 (1 H, s).

15 Citrato (etanol)

Exemplo 170: $\text{N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina}$, citrato (2:3): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar obtido em o exemplo 169 (58 mg, 0.14 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (27 mg, 0.14
20 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar em o refrigerador durante 2 horas, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 40 mg (47%); substância sólida porosa

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.40 (2 H, m), 1.58 (2 H, m); 1.88 (2 H, m); 2.41 (6 H, s), 2.54 – 2.66 (4 H, m), 2.76 (1 H, m), 2.99 (6 H, m), 6.87 (2 H, m), 7.04 – 7.23 (3 H, m), 7.41
25 (1 H, m); 7.61 (6 H, m), 10.30 (1 H, s).

Citrato (etanol), substância sólida porosa

Exemplo 171: 4-(2-(4-benzil-4-dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico, cloridrato, 1 diastereómero

4-[2-(4-benzil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico

- 5 Se diluiu 4-(1H-indol-3-il)ácido butanóico (Ind-56) (813 mg, 4 mmol) junto com a ketona (Ket-3) (926 mg, 4 mmol) em diclorometano (80 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (540 µl, 6 mmol). A mescla se agitou durante 48 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com H₂O (20 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar
- 10 as fases orgânicas, a fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido foi purificado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g): MeOH (1000 ml)]. Se obteve 4-[2-(4-benzil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico com um rendimento de 1.35 g (81%) como uma
- 15 espuma amarela.

4-(2-(4-benzil-4-dimetilaminociclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico (1 diastereómero)

- Se mesclou 4-[2-(4-benzil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico (300 mg, 0.7 mmol) em metanol absoluto (30 ml) junto com o paládio como catalisador (Pd/C ao 5%, 120 mg) e se hidratou a temperatura ambiente
- 20 durante 6 horas (pressão de hidrogeno: 3 bar). Se retirou o catalisador mediante um filtro provido de uma capa de celite de 1 cm de espessura. Logo, se enxaguou profusamente com metanol (500 ml). o solvente foi destilado ao vácuo. Se obteve 4-(2-(4-benzil-4-dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico com um

rendimento de 260 mg (86%) como substância sólida amarela (um dos dois diastereoisômeros possíveis).

4-(2-(4-benzil-4-dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico cloridrato, (1 diastereômero) (171)

- 5 Se diluiu 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido propanoico (260 mg, 0.6 mmol) em etilacetato (50 ml). A temperatura ambiente, se pipetou Me₃SiCl (153 µl, 1.2 mmol) e se agitou durante 1 hora. Precipitou-se um sedimento branco. o sedimento foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. Obteve-se o exemplo 171 (197 mg, ponto de fusão 90 – 93 °C, 70%)
10 como substância sólida branca (Pureza < 95%).

Exemplo 172: 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico cloridrato, 1 diastereômero

(±)-4-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico

- Se diluiu 4-(indol-3-il)ácido butanóico (Ind-56) (1,626 mg, 8 mmol) junto com a
15 cetona (Ket-10) (1,736 mg, 8 mmol) em diclorometano (160 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (1.08 ml, 12 mmol). A mescla se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com H₂O (40 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases orgânicas, a fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 30 ml).
20 Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (2 g) foi purificado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g): MeOH (1000 ml)]. Se obteve (±)-4-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico com um rendimento de 500 mg (15%) como substância sólida amarela.

4-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico (1 diastereómero)

Se mesclou ($\pm$)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico (500 mg, 1.2 mmol) em metanol (50 ml) junto com o paládio como catalisador (Pd/C aos 5%, 200 mg) e se hidratou a temperatura ambiente durante 6 horas (pressão de hidrogênio: 3 bar). Se retirou o catalisador mediante um filtro provido de uma capa de celite de 1 cm de grossura. Logo, se enxaguou profusamente com metanol (500 ml). o solvente foi destilado ao vácuo. Se obteve 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]ácido butanóico com um rendimento de 340 mg (68%) como substância sólida branca (um dos dois diastereoisômeros possíveis).

4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico cloridrato, 1 diastereómero

Se diluiu 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il] ácido butanóico (340 mg, 0.81 mmol) em etilacetato (50 ml). Logo, se pipetou a temperatura ambiente Me_3SiCl (207 μl , 1.62 mmol) e se agitou durante 16 horas. Se destilou o solvente em o vaporizador giratório. o exemplo 172 (370 mg, Ponto de fusão 227 – 230 °C, 100%) foi uma substância sólida coloreada.

Exemplo 173: 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butan-1-ol cloridrato, diastereómero apolar

($\pm$)-4-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol

Se diluiu 4-(1H-indol-3-il)butan-1-ol (Ind-57) (797 mg, 4.21 mmol) e a cetona (Ket-10) (914 mg, 4.21 mmol) em diclorometano (80 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (540 μl , 6 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 5N

de NaOH (30 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases orgânicas, a fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 30 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (2 g) foi purificado mediante cromatografia em
 5 coluna [gel de sílice 60 (100 g): MeOH (1000 ml)]. Se obteve (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol com um rendimento de 600 mg (37%) como uma espuma branca.

4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol, (diastereómero apolar)

Se diluiu (±)-4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il] butan-1-ol (600
 10 mg, 1.54 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 10 ml). Logo, se mesclou aos poucos com pó de estanho (1,81 g, 15.4 mmol) a temperatura ambiente en o lapso de 2 horas. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com Etoh (10 ml) e se concentrou hasta secar se em o vaporizador
 15 giratório. Se basificou o resíduo remanente com a adição de 5N de NaOH (40 ml).

A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e finalmente filtradas. o produto bruto obtido pode depurar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): MeOH (500 ml)], se obteve 4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-
 20 1-ol, (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 173 mg (29%) como sustância sólida branca.

4-(2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol, cloridrato,
 diastereómero apolar

Se diluiu 4-[2-(4-(dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]butan-1-ol
 25 (diasteromero mais apolar) (170 mg, 0.43 mmol) em etilacetato (50 ml). A

temperatura ambiente, se pipetou Me_3SiCl (108 μl , 0.86 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento banco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 173 (170 mg, ponto de fusão 223 – 226 °C, 91%) se obteve como sustância sólida banca.

5 Exemplo 174: 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato cloridrato, diastereómero apolar

Exemplo 175: 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato cloridrato, diastereómero polar

10 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu a ketona (Ket-3) (463 mg, 2 mmol) e o indol (Ind-57) (379 mg, 2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 2 ml) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou aos poucos pó de estanho (2.4 g, 20 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 1 hora. Depois de concluída a adição, 15 se agitou a mescla reativa durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com Etoh (10 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente foi neutralizado com NaHCO_3 sólido e mesclado com H_2O (40 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com 20 Na_2SO_4 e logo concentradas. o produto bruto obtido (800 mg) pode purificar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): MeOH (500 ml)]. Se obteve 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato (produto mais apolar) com um rendimento de 120 mg (13%) como sustância sólida banca. o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 87 mg (10%) como 25 sustância sólida banca.

4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, cloridrato, diastereómero apolar

Se diluiu 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, (diastereómero mais apolar) (120 mg, 0.27 mmol) em etilacetato (10 ml), se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (68 µl, 0.54 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento banco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 174 (117 mg, ponto de fusão 187 – 191 °C, 90%) se precipitou em forma de uma sustância sólida branca.

4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, cloridrato, diastereómero polar (175)

Se diluiu 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, (diastereómero mais polar) (87 mg, 0.19 mmol) em etilacetato (7 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (49 µl, 0.39 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento banco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 175 (85 mg, ponto de fusão 194 – 197 °C, 90%) se precipitou em forma de uma sustância sólida branca.

Exemplo 176: 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato cloridrato, diastereómero polar

Exemplo 177: 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato cloridrato, diastereómero apolar

4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu a ketona (Ket-4) (395 mg, 2 mmol) e o indol (Ind-57) (379 mg, 2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 2 ml) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou aos poucos pó de estanho (2.4 g, 20

mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 1 hora. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com Etoh (10 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente foi neutralizado com NaHCO₃ sólido e mesclado com H₂O (40 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido pode purificar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): MeOH (500 ml)]. Se obteve 4-(2-(4-butyl-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato (diastereómero apolar) com um rendimento de 206 mg (25%) como sustância sólida banca. o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 124 mg (15%) como sustância sólida banca.

4-(2-(4-butyl-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, clorhidrato, diastereómero polar (176)

Se diluiu ácido acético 4-[2-(4-butyl-4-(dimetilaminociclohexil)-1H-indol-3-il)butil ester, (diastereómero polar) (124 mg, 0.3 mmol) em etilacetato (50 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (76 µl, 0.39 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento banco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 176 (100 mg, ponto de fusão 173 – 176 °C, 74%) se precipitou em forma de uma sustância sólida banca.

4-(2-(4-butyl-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, clorhidrato, diastereómero apolar (177)

Se diluiu ácido acético 4-[2-(4-butyl-4-(dimetilaminociclohexil)-1H-indol-3-il)butil ester (diastereómero apolar) (206 mg, 0.5 mmol) em etilacetato (50 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (126 µl, 1 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se

precipitou um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 177 (150 mg, ponto de fusão 128 – 131 °C, 67%) se precipitou em forma de uma substância sólida branca.

Exemplo 178: 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, cloridrato, diastereómero apolar

Exemplo 179: 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, cloridrato, diastereómero polar

4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, (diastereómero apolar e polar)

- 10 Se diluiu a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) e o indol (Ind-57) (379 mg, 2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 1.75 ml) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (2.4 g, 20 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 1 hora. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa 16 horas mais a temperatura ambiente. Para
- 15 recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (10 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente foi neutralizado com NaHCO₃ sólido e mesclado com H₂O (40 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (865 mg) pode purificar se
- 20 mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): MeOH (800 ml)]. Se obteve 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato (diastereómero apolar) com um rendimento de 234 mg (27%) como substância sólida branca. o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 112 mg (13%) como substância sólida branca.

4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, clorhidrato, diastereómero apolar

Se diluiu 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, clorhidrato (diastereómero apolar) (234 mg, 0.54 mmol) em etilacetato (50 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me_3SiCl (136 μl , 1.08 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 178 (155 mg, ponto de fusão 238 – 241 °C, 61%, pureza NMR < 95%) se obteve em forma de uma substância sólida branca.

10 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, clorhidrato, diastereómero polar

Se diluiu 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato, clorhidrato (diastereómero polar) (112 mg, 0.26 mmol) em etilacetato (20 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me_3SiCl (65 μl , 0.52 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 179 (97 mg, ponto de fusão 165 – 169 °C, 80%) foi uma substância sólida branca.

Exemplo 180: 3-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, citrato (1:1), diastereómero apolar

20 Se diluiu a base livre do Exemplo 48 (300 mg, 0.77 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 10 ml). Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (906 mg, 7.7 mmol) em o lapso de 1 hora a temperatura ambiente. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (10 ml) e se concentrou em o

25 vaporizador giratório hasta secar se. Se basificou o residuo remanente com a adição

de 2N de NaOH (40 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (250 mg) pode purificar se mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g); MeOH (500 ml)]. Se obteve 3-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) com um rendimento de 129 mg (43 mg) como óleo incolor.

O diastereómero mais apolar (129 mg, 0.33 mmol) se diluiu em isopropanol (4 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (64 mg, 0.33 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml). A solução foi esfriada a 5 °C em o refrigerador e se deixou repousar durante 16 horas. o sedimento banco resultante se separou mediante um filtro. Se obteve o exemplo 180 com um rendimento de 100 mg (52%, ponto de fusão: 82 – 85 °C).

Exemplo 181: 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero polar

Exemplo 182: 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero apolar

Se diluiu a base livre do Exemplo 49 (300 mg, 0.85 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 20 ml). Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (1 g, 8.5 mmol) no lapso de 1 hora a temperatura ambiente. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (10 ml) e se concentrou no vaporizador giratório hasta secar se. Se basificou o residuo remanente com a adição de 2N de NaOH (80 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (300 mg) pode purificar se mediante cromatografia [gel de sílice

60 (20 g); MeOH (500 ml)]. Se obteve 3-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) com um rendimento de 111 mg (37 mg) como óleo incolor. o produto mais polar se obteve com um rendimento de 54 mg (18 mg) como óleo incolor.

5 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero polar

Se diluiu 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, (diastereómero mais polar) (54 mg, 0.15 mmol) em etilacetato (5 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (38 µl, 0.3 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento banco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 3 ml) e logo dessecado. o exemplo 181 (57 mg, ponto de fusão 128 – 132 °C, 95%) se precipitou em forma de uma substância sólida branca.

3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero apolar

15 Se diluiu 3-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol, (diastereómero mais apolar) (110 mg, 0.25 mmol) em etilacetato (10 ml). Se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (63 µl, 0.5 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento banco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 182 (104 mg, ponto de fusão 218 – 222 °C, 85%) se precipitou em forma de uma substância sólida branca.

Exemplo 183: 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero polar

Exemplo 184: 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero apolar

25 (±)-3-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol

Se diluiu o indol (Indol-16) (701 mg, 4 mmol) e a ketona (Ket-10) (868 mg, 4 mmol) em diclorometano (80 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (540 µl, 6 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 5N de NaOH (30 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases orgânicas, a fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 30 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.55 g) foi purificado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g): MeOH (500 ml)]. Se obteve (±)-3-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]propan-1-ol com um rendimento de 985 mg (66%) como uma substância sólida branca.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu (±)-3-[2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il]propan-1-ol (500 mg, 1.335 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 10 ml). Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (1.57 g, 13.35 mmol) a temperatura ambiente en o lapso de 2 horas. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla reativa com EtOH (10 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou mediante a adição de 5N de NaOH (40 ml). A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido foi purificado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g): MeOH (600 ml)]. Se obteve 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) com um rendimento de 160 mg (32%) como

uma substância sólida branca. o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 130 mg (26%) como uma substância sólida branca

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero polar (Exemplo 183)

5 Se diluiu 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero polar) (130 mg, 0.35 mmol) em etilacetato (15 ml). Logo, se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (88 µl, 0.7 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 183 (125 mg, Ponto de fusão 210 – 214 °C, 87%,
10 pureza NMR < 95%) foi uma substância sólida branca.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol cloridrato, diastereómero apolar (Exemplo 184)

Se diluiu 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol (diastereómero apolar) (160 mg, 0.43 mmol) em etilacetato (20 ml). Logo, se pipetou
15 a temperatura ambiente Me₃SiCl (108 µl, 0.86 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 184 (159 mg, Ponto de fusão 248 – 250 °C, 90%, pureza NMR < 95%) se precipitou em forma de uma substância sólida branca.

Exemplo 185: 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato
20 cloridrato, diastereómero polar

Exemplo 186: 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato cloridrato, diastereómero apolar

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) e o indol (Ind-16) (350 mg, 2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 2 ml) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (2.4 g, 20 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 1 hora. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa 16 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (10 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente foi neutralizado com NaHCO₃ e mesclado com 40 ml de H₂O. A mescla líquida obtida foi extraída com diclorometano (4 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (640 mg) pode purificar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice G (50 g): MeOH (600 ml)]. Se obteve 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 190 mg (25%) como sustância sólida banca. o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 60 mg (8%) como sustância sólida banca.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato, clorhidrato, diastereómero polar (Exemplo 185)

Se diluiu 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato (diastereómero mais polar) (60 mg, 0.16 mmol) em etilacetato (20 ml). Logo, se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (40 µl, 0.32 mmol) e se agitou durante 1 hora. Precipitou-se um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (1 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 185 (55 mg, Ponto de fusão 229 – 232 °C, 84%) foi uma sustância sólida branca.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.40 - 1.59 (m, 2H), 1.71 – 1.87 (m, 3H); 1.87 - 2.02 (m, 1H); 2.07 (s, 3H), 2.19 – 2.22 (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, 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), 11:31 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 1.29.4, 130.4, 135.3, 138.4, 170.4

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato, cloridrato, diastereómero apolar

Se diluiu 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato (diastereómero mais apolar) (190 mg, 0.51 mmol) em etilacetato (50 ml). Logo, se pipetou a temperatura ambiente Me₃SiCl (128 µl, 1.02 mmol) e se agitou durante 1 hora. Precipitou-se um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 186 (120 mg, Ponto de fusão 217 – 220 °C, 58%) foi uma substância sólida branca.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.80 1H), 7.48 – 7.60 (m, 3H), 7.67 – 7.82 (m, 2H), 10.00 (s, 1H), 11.34 (s, 1H)

Exemplo 187: 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2,5-diona

Se diluiu o indol (Indol-61) (3.00 mg, 4 mmol) e a aminocetona (Ket-10) (2.70 g, 12.4 mmol) em diclorometano (160 ml) e se adicionou ácido trifluorometanosulfônico (3.0 ml) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mistura com 3.5 N de NaOH (50 ml) e se separou a fase líquida e se extraiu com CH₂Cl₂ (2 x

140 ml). Todos os extratos orgânicos foram purificados, dessecados com Na_2SO_4 e logo concentrados ao vácuo. o resíduo foi purificado mediante cromatografia instantânea com MeOH / éter acético (1:1).

Rendimento: 3.30 (57%)

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.68 (2 H, m), 2.18 (8 H, m); 2.62 (6 H, m); 2.85 (2 H, t), 3.47 (2 H, t), 6.30 (1 H, s), 6.96 (2 H, m), 7.21 (4 H, m), 7.46 (2 H, m), 10.69 (1 H, bs).

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2,5-diona:
diastereómero mais apolar

Se diluiu a olefina assim obtida (1.50 mg, 3.00 mmol) em HBr ao 33% em ácido
10 acético glacial (50 ml). Sob congelamento, se adicionou aos poucos pó de estanho (3.56 g, 30 mmol) no lapso de 1 hora. Al cabo de 1 hora, se concentrou ao vácuo. Depois de a adição de 5N de NaOH (100 ml) e CH_2Cl_2 (50 ml) se separou a fase líquida, se extraiu com CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), as fases líquidas foram dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo se separou mediante cromatografia
15 instantânea com metanol / éster de ácido acético (1:1). Obteve-se tanto diastereómero mais polar como diastereómero mais apolar.

Rendimento: 350 mg (27%), diastereómero apolar

484 mg (37%), diastereómero polar

Se introduziu o diastereómero mais apolar assim obtido como Exemplo 187.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.47 (2 H, m), 1.68 (2 H, m); 2.13 (8 H, m); 2.46 (2 H, m), 2.87 (4 H, m), 3.51 (2 H, t), 6.98 (2 H, m), 7.38 (7 H, m), 10.67 (1 H, bs).

Exemplo 188: 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona: diastereómero mais polar

Introduzimos o diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 187 como
25 Exemplo 188.

Rendimento: 484 mg (37%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.48 (2 H, m), 1.66 (4 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.59 (4 H, m), 2.81 (4 H, m), 3.50 (2 H, m), 6.91 (2 H, m), 7.17 (1 H, m), 7.38 (6 H, m), 10.42 (1 H, bs).

Exemplo 189: (±)-2-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)etil)-1H-indol

Se diluiu a aminocetona (Ket-10) (2.58 g, 11.9 mmol) com o indol (Indol-62) (3.28 g, 11.9 mmol) em diclorometano (200 ml). Logo, se realizou uma adição rápida a temperatura ambiente de ácido trifluorometanosulfônico (3.62 ml, 4.17 mmol) e se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar se combinou a mescla com 2 N de NaOH (200 ml) e se agitou a temperatura ambiente durante 20 minutos. Separou-se a fase orgânica e se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 25 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas ao vácuo hasta secar se. o produto em bruto foi purificado mediante cromatografia instantânea com ciclohexano / EE (2:1 – 1:1 – EE) e metanol, obtendo se por completo o produto recém com metanol.

Rendimento: 2.22 g (40%)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.80 (4 H, m), 2.09 (8 H, m); 2.64 (4 H, m); 2.87 (2 H, m), 3.09 (2 H, m), 6.22 (1 H, s), 6.48 (1 H, t), 6.61 (1 H, d), 7.02 (4 H, m), 7.26 (4 H, m), 7.45 (3 H, m), 10.69 (1 H, s).

4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (4:3): diastereómero mais apolar

Adicionou-se estanho (5.00 g) a uma solução de olefina assim obtida (2.00 g, 4.2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (85 ml) no lapso de 20 minutos. Logo, a mescla reativa se agitou a temperatura ambiente durante 2 horas. Combinou-se a mescla com etanol e se concentrou ao vácuo hasta secar se. o resíduo se mesclou com 5 N

de NaOH (120 ml) e se extraiu com diclorometano (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas se dessecaram com Na₂SO₄. o produto bruto se separou mediante cromatografia instantânea com ciclohexano / EE (3:1 - 1:1 - metanol), obtendo se o produto apolar com ciclohexano / EE (1:1) e o produto polar com metanol.

5 *Rendimento:* 0.140 g (7%), diastereómero apolar

0.650 g (33%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (0.140 g, 0.293 mmol) em etanol quente (4 ml) e se diluiu com ácido cítrico (0.056 g, 0.29 mmol) diluído em etanol (2 ml) a temperatura ambiente. A mescla se agitou a temperatura ambiente durante 2
10 horas. Devido a que no se observou nenhum sedimento, a solução foi concentrada ao vácuo e o resíduo agitado com éter. Ficou uma substância sólida que foi absorvida e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 74 mg (Exemplo 189, 8%), substância sólida porosa.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.66 (6 H, m), 2.11 (6 H, m); 2.58 (4 H, m); 2.63 (4 H, m), 2.88 (4 H, m), 6.41 (2 H, m), 6.63 (1 H, m), 6.95 (3 H, m), 7.34 (6 H, m), 10.64 (1 H, s), citrato.

Exemplo 190: 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 189 (0.650 g, 1.36
20 mmol) em etanol quente (20 ml) e se mesclou com ácido cítrico (0.260 g, 1.36 mmol) diluído em etanol quente (10 ml). A mescla se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. Devido a que no se observou nenhum sedimento, a solução foi concentrada ao vácuo e o resíduo agitado com éter. Ficou uma substância sólida que foi absorvida e dessecada ao vácuo.

25 *Rendimento:* 272 mg (Exemplo 190, 30%), substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.52 (2 H, m), 1.80 (6 H, m); 2.36 (6 H, s); 2.64 (4 H, m), 2.86 (4 H, m), 2.97 (4 H, m), 6.50 (1 H, t), 6.62 (1 H, d), 6.91 (2 H, m), 7.03 (1 H, s), 7.17 (1 H, m), 7.54 (6 H, m), 10.46 (1 H, s) citrato.

Exemplo 191: Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato

Se diluiu 3-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-3H-[1,2,3]triazol-4-ácido carbônico – metilester (320 mg, 1.18 mmol) e 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (256 mg, 1.18 mmol) em diclorometano absoluto (15 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.21 ml, 2.4 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente precipitando se um óleo escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (10 ml) e CH₂Cl₂ (10 ml) e se seguiu agitando durante 20 minutos mais. As fases foram separadas e a fase líquida foi extraída dos vezes com CH₂Cl₂, enxaguadas as fases orgânicas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1).

Rendimento: 245 mg (44%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.71 – 2.60 (12 H, m), 3.28 (2 H, m); 3.80 (3 H, s); 4.49 (2 H, m), 6.06 (1 H, bs), 6.92 (2 H, m), 7.24 (4 H, m), 7.44 (3 H, m), 8.62 (1 H, s), 10.72 (1 H, s)

¹³C-NMR (101 MHz, 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, 138.31, 142.57, 160.74

Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato, citrato (1:1), diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (0.60 g) a uma solução de olefina assim obtida (2.18 mg, 0.46 mmol) em HBr / ácido acético glacial (10 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla se combinou com etanol, o solvente se concentrou hasta secar se. o resíduo se mesclou com 5 N de NaOH (20 ml) e se extraiu com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi duas vezes extraída com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas se dessecaram com Na₂SO₄. A fase de diclorometano foi extraída a través de celite (era pouco clara) e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente se depurou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (20:1 – 9:1).

10 *Rendimento:* 70 mg (32%), diastereómero apolar

39 mg (18%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (66 mg, 0.14 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (27 mg, 0.14 mmol) em etanol quente (2 ml). Devido a que no se precipitou o citrato, se retirou o solvente e se dessecou ao vácuo o resíduo.

Rendimento: 93 mg (100%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (4 H, m), 2.04 (8 H, m); 2.58 (1 H, m); 2.72 (2 H, m), 3.26 (2 H, t), 3.79 (3 H, m), 4.60 (2 H, t), 6.94 (2 H, t), 7.38 (6 H, m), 7.47 (1 H, m), 8.73 (1H, s), 10.73 (1 H, bs), base livre.

20 Exemplo 192: Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 191 (39 mg, 0.082 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (16 mg, 0.082 mmol), diluído em etanol quente (2 ml). Devido a que o citrato no se precipitou, se retirou o solvente e se dessecou ao vácuo o resíduo.

Rendimento: 55 mg (100%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.39 (4 H, m), 1.64 (2 H, m); 1.98 (6 H, m); 2.50 (1 H, m), 2.71 (2 H, m), 3.22 (2 H, t), 3.85 (3 H, s), 4.57 (2 H, t), 7.17 (1 H, m), 7.42 (6 H, m), 8.72 (1 H, s), 10.40 (1 H, bs), base livre.

5 Exemplo 193: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-isoindolin-2-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-64) (1.05 g, 4.0 mmol) e a ketona (Ket-10) (868 mg, 4.0 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.06 ml, 12.0 mmol). A mescla se agitou durante toda a
10 noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (30 ml) se seguiu agitando durante 30 minutos, as fases foram separadas, a fase líquida se extraiu duas vezes com CH₂Cl₂ e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo restante foi purificado mediante
15 cromatografia instantânea com CHCl₃ /MeOH (20:1).

Rendimento: 605 mg (33%), substância sólida porosa

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)

20 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereomero apolar

Se adicionou estanho (1.50 g) a uma solução de olefina assim obtida (588 mg, 1.27 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 30 minutos e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla se combinou com etanol e
25 a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se diluiu com 5 N de

NaOH (40 ml) e com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi duas vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1).

Rendimento: 304 mg (52%), diastereómero apolar

108 mg (18%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (264 mg, 0.57 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (109 mg, 0.57 mmol) em etanol quente (5 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 289 mg (77%), *Ponto de fusão:* 225 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.66 (4 H, m), 2.08 (6 H, m); 2.18 (2 H, m); 2.57 – 2.66 (4 H, m), 2.85 (2 H, d), 3.04 (3 H, m), 3.20 (2 H, t), 4.36 (4 H, s), 6.98 (2 H, s), 7.32 (10 H, m), 7.49 (1H, m), 10.75 (1 H, s).

Citrato (etanol).

Exemplo 194: 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 193 (93 mg, 0.20 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (38 mg, 0.20 mmol), diluído em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 103 mg (78%), substância sólida porosa

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.50 (2 H, m), 1.80 (2 H, m); 1.98 (2 H, m); 2.32 (6 H, s), 2.58 (4 H, m), 2.96 (6 H, m), 4.15 (4 H, s), 6.91 (2 H, s), 7.15 – 7.34 (5 H, m), 7.43 – 7.65 (5 H, m), 10.48 (1 H, s).

Citrato (etanol), substância sólida porosa.

5 Exemplo 195: ($\pm$)-2-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-65) (1.10 g, 4.0 mmol) e a ketona (Ket-10) (868 mg, 4.0 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.06 ml, 12.0 mmol). A mescla se agitou durante toda a
10 noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20 ml) e CH_2Cl_2 (30 ml) se seguiu agitando durante 30 minutos, as fases foram separadas, a fase líquida se extraiu dos vezes com CH_2Cl_2 e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo restante foi purificado mediante
15 cromatografia instantânea com CHCl_3 /MeOH (20:1).

Rendimento: 637 mg (33%), substância sólida porosa

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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-
20 fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (1.50 g) a uma solução de olefina assim obtida (600 mg, 1.26 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 30 minutos e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla se combinou com etanol e a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se mesclou com 5 N de
25 NaOH (40 ml) e se diluiu com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a

fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1).

5 *Rendimento:* 207 mg (34%), diastereómero apolar

128 mg (21%), diastereómero polar

Diluiu-se o diastereómero mais apolar assim obtido (195 mg, 0.41 mmol) em etanol quente (10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (78 mg, 0.41 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o
10 refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 197 mg (72%), *Ponto de fusão:* 153 - 154 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.60 (4 H, m), 2.08 (6 H, m); 2.17 (2 H, m); 2.57 – 2.61 (6 H, m), 3.02 (8 H, d), 4.14 (2 H, s), 6.98 (2 H, m), 7.16 (3 H, m), 7.34 (6 H, m), 7.49 (1 H, m), 10.77 (1 H, s). Citrato (etanol)

15 Exemplo 196: 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:3): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 195 (102 mg, 0.21 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (41 mg, 0.21 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas
20 em o refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a substância sólida resultante.

Rendimento: 75 mg (52%), substância sólida porosa

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.53 (2 H, m), 1.81 (2 H, m); 2.01 (2 H, m); 2.37 (6 H, s), 2.60 (4 H, m), 2.90 (10 H, m), 4.00 (2 H, t), 6.93 (2 H, m), 7.18 (5 H, m), 7.17 – 7.68 (6 H, m), 10.48 (1 H, s).

25 Citrato (etanol), substância sólida porosa.

Exemplo 197: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-66) (1.00 mg, 4.7 mmol) e a ketona (Ket-10) (1.01 g, 4.7 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico. Posteriormente, se precipitou um óleo negro. A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente, se adicionou 1N de NaOH (50 ml) e se seguiu agitando durante 20 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase líquida se extraiu com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas ao vácuo. o resíduo restante foi purificado mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (9:1 + trietilamina ao 1%).

Rendimento: 789 mg (41%), substância sólida amarela

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.75 (4H, m), 2.09 (8H, 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)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais a polar

Se diluiu a olefina assim obtida (666 mg, 1.6 mmol) em HBr ao 33% / ácido acético glacial (35 ml) e em o lapso de 30 minutos se mesclou com estanho (2.10 g) a temperatura ambiente. Logo, a mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se etanol e se extraiu ao vácuo o solvente. o resíduo se diluiu com 5 N de NaOH (70 ml) e CH₂Cl₂ (100 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi duas vezes extraída com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separa mediante cromatografia instantânea com

cloroformo / metanol (20:1 – 9:1).

Rendimento: 544 mg (82%), composto apolar que continha trietilamina e impurezas

259 mg (39%), composto polar que continha trietilamina e impurezas

Durante a transformação do diastereómero mais apolar assim obtido, com uma
 cantidad molar de ácido cítrico em etanol se precipitou o citrato em forma de
 5 sustância sólida amarela.

Rendimento: 308 mg, diastereómero apolar; *Ponto de fusão:* 209 - 210 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.57 (4 H, m), 1.94 (4 H, m); 2.08 (8 H, m); 2.58 (4 H, m), 2.83
 – 3.41 (10 H, m), 6.99 (2 H, m), 7.41 (6 H, m), 7.51 (1 H, m), 10.88 (1 H, s).

Exemplo 198: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-
 10 il)ciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Durante a transformação do diastereómero mais polar obtido em o exemplo 197,
 com uma cantidad molar de ácido cítrico em etanol se precipitou só um pouco de
 sedimento e depois de adicionar éter se precipitou o citrato em forma de sustância
 sólida amarela.

15 *Rendimento:* 204 mg, diastereómero polar; *Ponto de fusão:* sustância sólida amorfa
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.15 (2 H, m), 1.44 (2 H, m); 1.94 – 2.06 (5 H, m); 2.30 (4 H, m),
 2.58 (4 H, m), 3.09 (6 H, m), 3.43 (5 H, m), 6.94 (2 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.53 (6 H,
 m), 10.55 (1 H, s).

Exemplo 199: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-
 20 il)ciclohexanamina, citrato (1:1): um de dois diastereómeros possíveis

Se adicionou pó de Sn (0.57 g) a uma solução segundo o exemplo 58 (0.209 g,
 0.488 mmol) em HBr / ácido acético glacial (10 ml) em o lapso de 20 minutos e se
 agitou a mescla reativa durante 2.5 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla
 se combinou com etanol e reativa se concentrou ao vácuo hasta secar se. o resíduo
 25 se mesclou com 5 N de NaOH (20 ml) e se diluiu com diclorometano (3 x 20 ml). As

fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (15:1).

Rendimento: 0.05 g (24%)

- 5 Diluiu-se o redutor assim obtido (0.050 g, 0.116 mmol) em etanol quente (1.4 ml) e se mesclou com ácido cítrico (0.022 mg, 0.116 mmol) em etanol quente (0.865 ml). Al cabo de 2 horas, se originou um sedimento que foi filtrado, lavado com etanol (0.865 ml) e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 0.055, *Ponto de fusão:* 214 - 215 °C

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.51 – 1.72 (10 H, m), 2.05 (6 H, m); 2.19 (6 H, m); 2.56 (4 H, m), 2.92 (4 H, m), 3.04 (2 H, s), 6.94 (3 H, m), 7.29 (2 H, m), 7.40 (3 H, m), 7.48 (1 H, m), 10.82 (1 H, s).

Exemplo 200: ($\pm$)-2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol

- 15 Se levou o indol (Ind-68) (1.23 g, 5.05 mmol) e a ketona (Ket-10) (1.09 g, 5.05 mmol) em CH_2Cl_2 absoluto (60 ml) sob atmosfera de argón e se mesclou com ácido trifluorometanosulfónico (1.77 ml, 20.2 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução com 1N de NaOH e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se
- 20 extraiu com CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo. o resíduo foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (1:1)

Rendimento: 382 mg (17%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.77 (2H, m), 2.10 (6H, m); 2.16 (3H, s), 2.06 – 2.44 (12H, m), 2.77 (2H, s), 3.27 (2H, m), 6.18 (1H, m), 6.96 (2H, m), 7.22 (6H, m), 7.46 (2H, m), 10.61 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 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, 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-fenilciclohexanamina, citrato (1:1) um de dois diastereómeros possíveis

Se diluiu a olefina assim obtida (375 mg, 0.847 mmol) em HBr ao 33% / ácido acético glacial (18 ml) e em o lapso de 30 minutos se mesclou com estanho (988 mg) a temperatura ambiente. Logo, a mescla se diluiu com etanol, se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente e se concentrou ao vácuo. o resíduo se mesclou com 5 N de NaOH e se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram separadas dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo se purificou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1).

Rendimento: 160 mg (43%)

Durante a transformação, com uma cantidad molar de ácido cítrico em etanol se precipitou o citrato em forma de sustância sólida banca.

Rendimento: 151 mg (70%); *Ponto de fusão:* 210 - 213 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.53 (4 H, m), 2.06 (6 H, m); 2.54 – 2.69 (10 H, m); 2.81 (10 H, m), 6.96 (2 H, s), 7.29 (2 H, m), 7.40 (5 H, m), 10.72 (1 H, s).

Exemplo 201: (±)-2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-morfolinoetil)-1H-indol

Se levou o indol (Ind-69) (1.05 g, 4.56 mmol) e a ketona (Ket-10) (0.99 g, 4.56 mmol) em CH₂Cl₂ absoluto (50 ml) a temperatura ambiente e se mesclou

rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (2.05 ml, 2.2 ml, 13.7 mmol). Logo, se precipitou um óleo negro. A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Depois de a adição de 1N de NaOH (50 ml), se agitou a mescla durante 20 minutos. As fases orgânicas foram separadas e a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas ao vácuo. o resíduo obtido foi purificado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (9:1).

Rendimento: 644 mg (33%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.78 (2H, m), 2.11 (6H, m); 2.37 (8H, s), 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)

N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero mais apolar

Se diluiu a olefina assim obtida (617 mg, 1.4 mmol) em HBr ao 33% / ácido acético glacial (30 ml) e em o lapso de 30 minutos se mesclou de a poucos com estanho (1.87 g) a temperatura ambiente. Logo, a mescla se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se etanol, se retirou ao vácuo o solvente e o resíduo se diluiu com 5 N de NaOH (60 ml) e CH_2Cl_2 (90 ml). As fases foram separadas, a fase líquida se extraiu duas vezes com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente se purificou mediante cromatografia instantânea com cloroformo / metanol (9:1 – 4:1).

Rendimento: 334 mg (54%), composto apolar

119 mg (19%), composto polar

Durante a transformação do diastereómero mas apolar assim obtido, com uma quantidade molar de ácido cítrico em etanol se precipitou o citrato em forma de substância sólida incolor.

Rendimento: 346 mg, composto apolar; *Ponto de fusão:* 234 - 242 °C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.63 (4 H, m), 2.11 (8 H, m); 2.55 – 2.91 (14 H, m); 3.68 (4 H, m), 6.96 (2 H, m), 7.37 (7 H, m), 10.71 (1 H, s).

Exemplo 202: N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

10 Durante a transformação do diastereómero mais polar obtido em o exemplo 201, com uma quantidade molar de ácido cítrico em etanol se precipitou o citrato em forma de substância sólida incolor.

Rendimento: 75 mg, composto polar; *Ponto de fusão:* 224 - 228 °C

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.51 (2 H, m), 1.83 (2 H, m); 2.00 (2 H, m); 2.36 (6 H, s), 2.59 (8 H, m), 2.78 (2 H, t), 3.02 (3 H, m), 3.65 (4 H, m), 6.90 (2 H, m), 7.16 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.56 (5 H, m), 10.44 (1 H, s).

Exemplo 203: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(3-(2-(1H-benzo [d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol

20 Diluiu-se o indol (Ind-70) (650 mg, 2.5 mmol) e a cetona (Ket-10) (542 mg, 2.5 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.66 ml, 7.5 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (10 ml) e CH_2Cl_2 (20 ml) se agitou a mescla durante 30 minutos mais. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu dos vezes com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com

Na_2SO_4 , e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (9:1).

Rendimento: 454 mg (39%) substância sólida porosa.

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

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 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-
fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (1.20 g) a uma solução de olefina assim obtida (429 mg, 0.93 mmol) em HBr / ácido acético glacial (20 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla se combinou com etanol e a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi duas vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1).

Rendimento: 165 mg (38%), diastereómero apolar

144 mg (33%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (143 mg, 0.31 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (59 mg, 0.31 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 101 mg (50%), *Ponto de fusão:* 227 - 228 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.19 (4 H, m), 1.89 (2 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.33 (2 H, t), 2.67 (4 H, m), 3.21 (2 H, t), 4.45 (2 H, t), 7.00 (2 H, m), 7.14 (2 H, m), 7.32 – 7.61 (9 H, m), 7.84 (1 H, s), 10.55 (1 H, s). Citrato (etanol)

Exemplo 204: 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado no Exemplo 203 (135 mg, 0.27 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (52 mg, 0.27 mmol) diluído em etanol quente (3 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas no refrigerador, se extraiu e dessecou ao vácuo a sustância sólida resultante.

Rendimento: 68 mg (36%), sustância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.61 (2 H, m), 2.33 (2 H, m); 2.41 (6 H, s); 2.63 – 2.83 (6 H, m), 3.18 (2 H, t), 4.43 (2 H, t), 6.93 (3 H, m), 7.20 (3 H, m), 7.42 – 7.67 (7 H, m), 7.83 (1 H, s), 10.33 (1 H, s). Citrato (etanol), sustância sólida porosa.

Exemplo 205: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-71) (490 mg, 2.32 mmol) e a ketona (Ket-10) (503 mg, 2.32 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.62 mg, 7 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (10 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml), se seguiu agitando durante 90 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu duas vezes com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo

remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (4:1).

Rendimento: 311 mg (33%), óleo pastoso

^1H -NMR (DMSO-d_6): 1.68 (2H, m), 1.88 (1H, m); 2.08 (6H, m), 2.38 (1H, d), 2.60 (2H, d), 3.06 (2H, m), 4.01 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.78 - 7.03 (4H, m), 7.19 – 7.48 (8H, m), 10.70 (1H, s)

^{13}C -NMR (DMSO-d_6): 29.59; 26.77; 27.23, 32.42, 38.15, 46.61, 60.21, 106.31, 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-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (0.90 g) a uma solução de olefina assim obtida (300 mg, 0.708 mmol) em HBr / ácido acético glacial (15 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla se combinou com etanol e a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (20 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi duas vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 1:1).

Rendimento: 111 mg (38%), diastereómero apolar

33 mg (11%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (87 mg, 0.21 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (40 mg, 0.21 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 91 mg (72%), *Ponto de fusão:* 203 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.46 (4 H, m), 2.03 (6 H, s); 2.10 (1 H, m); 2.70 (3 H, m), 3.08 (2 H, t), 4.13 (2 H, t), 6.85 (1 H, s), 6.99 (2 H, m), 7.15 (1 H, s), 7.25 – 7.49 (8 H, m), 10.74 (1 H, s). Base livre

5 Citrato (etanol)

Exemplo 206: 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado segundo o exemplo 205 (33 mg, 0.08 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (15 mg, 0.08 mmol) diluído em etanol quente (2 ml). Devido a que o citrato não se precipitou, se retirou o solvente e se dessecou ao vácuo o resíduo.

Rendimento: 48 mg (100%), substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.39 (2 H, m), 1.51 (2 H, m); 1.60 (2 H, m); 1.99 (6 H, s), 2.69 (3 H, m), 3.04 (2 H, t), 4.08 (2 H, t), 6.91 (3 H, m), 7.18 (2 H, m), 7.42 (7 H, m), 10.40 (1 H, s), (base livre).

Citrato (etanol), substância sólida porosa.

Exemplo 207: (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-72) (800 mg, 3.77 mmol) e a cetona (Ket-10) (819 mg, 3.77 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.02 mg, 11.3 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml), se seguiu agitando durante 30 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu duas vezes com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com

Na_2SO_4 , e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (9:1).

Rendimento: 465 mg (30%), substância sólida incolor

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

4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (1.3 g) a uma solução de olefina assim obtida (450 mg, 1.09 mmol) em HBr / ácido acético glacial (25 ml) em o lapso de 30 minutos e se agitou durante 6 horas a temperatura ambiente. Logo, a mescla se combinou com etanol e a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (40 ml) e diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separo mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1).

Rendimento: 191 mg (42%), diastereómero apolar

131 mg (29%), diastereómero polar

Diluiu-se o diastereómero mais apolar assim obtido (174 mg, 0.42 mmol) em etanol quente / dioxano (1:1, 10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (81 mg, 0.42 mmol) em etanol quente (3 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 107 mg (42%), *Ponto de fusão:* 234 - 236 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.47 (4 H, m), 2.01 (2 H, m); 2.36 (6 H, s); 2.58 – 2.64 (6 H, m), 3.12 (2 H, t), 4.33 (2 H, t), 6.92 (2 H, m), 7.15 (1 H, s), 7.39 – 7.64 (6 H, m), 8.00 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 10.43 (1 H, s). Citrato (etanol / dioxano).

Exemplo 208: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 207 (120 mg, 0.29 mmol) em etanol quente (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (56 mg, 0.29 mmol) diluído em etanol quente (3 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, se retirou a substância sólida e se dessecou ao vácuo.

10 *Rendimento:* 80 mg (45%); *Ponto de fusão:* 183 – 184 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.52 (4 H, m), 2.06 (2 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.51 – 2.83 (6 H, s), 3.17 (2 H, t), 4.34 (2 H, t), 6.99 (2 H, m), 7.41 (7 H, m), 7.94 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 10.68 (1 H, s), Citrato (etanol).

Exemplo 209: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol

Se levou o indol (Ind-73) (542 mg, 2.33 mmol) e a cetona (Ket-10) (503 mg, 2.33 mmol) a CH₂Cl₂ absoluto (50 ml) sob atmosfera de argón e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (6.12 µL, 6.99 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução com 1N de NaOH e se agitou durante 30 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). A fase orgânica foi dessecada com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃/MeOH (1:1).

Rendimento: 417 mg (17%)

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

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
5 (1:1) (209, diastereómero mais apolar)

Se levou uma solução de olefina assim obtida (417 mg, 0.96 mmol) a HBr / ácido acético glacial (30 ml), se adicionou estanho (1.13 g) em o lapso de 30 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com etanol, se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente e se
10 dessecou ao vácuo. o resíduo se mesclou com 5N de NaOH e se extraiu com CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se depurou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (4:1 – 1:1).

Rendimento: 86 mg (20%), diastereómero apolar

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.51 (2H, m), 1.67 (2H, m); 2.03 (6H, 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)

Rendimento: 119 mg (28%), Diastereómero polar

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.50 (2 H, m), 1.75 (6 H, m); 1.94 (6 H, s); 2.54 – 2.72 (10 H, m), 3.89 (2 H, m), 7.17 (1 H, m), 7.34 (6 H, m), 10.38 (1 H, s)..

20 Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (86 mg, 0.198 mmol) em etanol quente (5 ml) e se diluiu ácido cítrico (37 mg, 1.198 mmol) em etanol quente (1 ml) e se adicionou. A mescla foi esfriada a temperatura ambiente, precipitando se um sedimento que foi dessecado ao vácuo.

Rendimento: 69 mg (55%), diastereómero apolar, *Ponto de fusão:* 185 °C

Exemplo 210: N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1) diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 209 (119 mg, 0.274 mmol) em etanol quente (5 ml) e se diluiu uma solução de ácido cítrico (51 mg, 0.274 mmol) em etanol quente (1 ml) e se adicionou. A mescla se esfriou a temperatura ambiente precipitando se um sedimento que foi dessecado ao vácuo.

Rendimento: 58 mg (34%); *Ponto de fusão:* polar, 183 – 141 °C.

Exemplo 211: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-74) (620 mg, 2.72 mmol) e a ketona (Ket-10) (592 mg, 2.72 mmol) em diclorometano absoluto (15 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.73 mg, 8.2 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (10 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml), se seguiu agitando durante 60 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu dos vezes com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1).

Rendimento: 443 mg (Ind-74, 80%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.74 (2H, m), 2.13 (8H, m); 2.42 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.31 (2H, t), 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-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (1.20 g) a uma solução de olefina assim obtida (418 mg, 0.98 mmol) em HBr / ácido acético glacial (30 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Diluiu-se a mescla com etanol, a mescla reativa se concentrou hasta dessecar se, o resíduo se mesclou com 5N de NaOH (40 ml) e se diluiu com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases líquidas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (20:1 – 1:1).

10 *Rendimento:* 91 mg (22%), diastereómero apolar

139 mg (33%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (91 mg, 0.212 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (41 mg, 0.212 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 72 mg (211, 54%), Ponto de fusão: 208 – 209 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.46 (2 H, m), 1.65 (2 H, m); 2.17 (4 H, m); 2.28 (8H, s), 2.41 (3H, 5), 2.93 (2H, m), 4.47 (2 H, t), 6.98 (2 H, m), 7.27 (1 H, d), 7.43 (4 H, m), 7.55 (2H, m), 10.92 (1 H, s).Citrato.

20 Exemplo 212: N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado no Exemplo 211 (133 mg, 0.31 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar em o

refrigerador durante 2 horas, se extraiu a substância sólida resultante e se dessecou ao vácuo.

Rendimento: 103 mg (212, 53%); Substância sólida porosa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (4 H, m), 1.88 (2 H, m); 2.41 (9 H, m); 2.57 (4 H, m), 3.01 (2 H, m), 3.34 (2 H, m), 4.73 (2 H, t), 6.91 (2 H, m), 7.13 (1 H, m), 7.39 (1 H, m), 7.53 (5 H, m), 10.45 (1 H, s)..Cittrato.

Exemplo 213: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4fenilciclohex-1-enil)-3-((1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-75) (615 mg, 2.9 mmol) e a cetona (Ket-10) (632 mg, 2.9 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.77 mg, 8.7 mmol). A mescla se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml), se seguiu agitando durante 60 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu dos vezes com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1).

Rendimento: 233 mg (20%), substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.74 (2H, m), 2.11 (9H, m); 3.13 (2H, t), 3.85 (1H, m), 4.18 (2H, t), 6.01 (1H, s), 6.19 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.22 – 7.49 (9H, m), 10.68 (1H, s)

4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (0.8 g) a uma solução de olefina assim obtida (230 mg, 0.56 mmol) em HBr / ácido acético glacial (10 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou

durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluiu a mescla com etanol, a mescla reativa se concentrou hasta dessecar se e o resíduo se mesclou com 5N de NaOH (20 ml) e se diluiu com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases líquidas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (9:1).

Rendimento: 48 mg (21%), diastereómero apolar

47 mg (20%), diastereómero polar

- 10 Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (48 mg, 0.116 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (22 mg, 0.116 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a sustância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 34 mg (47%), Ponto de fusão: 130 °C

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.51 (4 H, m), 2.04 (2 H, m); 2.17 (6 H, m); 2.60 – 2.83 (7 H, m), 3.18 (2 H, t), 4.00 (2 H, t), 6.15 (1 H, d), 6.99 (2 H, m), 7.31 – 7.55 (9 H, m), 10.61 (1 H, s)..Citrato (etanol).

Exemplo 214: 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:2): diastereómero mais polar

- 20 Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 213 (47 mg, 0.114 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (22 mg, 0.114 mmol) diluída em etanol quente (2 ml). Devido a que no se precipitou o citrato, o resíduo foi retirado e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 74 mg (100%); Óleo viscoso

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41 (2 H, m), 1.61 (2 H, m); 1.95 (9 H, m); 2.14 (2 H, m), 2.61 (6 H, s), 2.66 – 2.70 (5 H, m), 3.03 (2 H, t), 4.23 (2 H, t), 6.17 (1 H, d), 6.93 (2 H, m), 7.14 (1 H, m), 7.41 – 7.60 (6 H, m), 7.68 (2 H, m), 10.39 (1 H, s)..Citrato (etanol), óleo viscoso

5 Exemplo 215: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-76) (500 mg, 2.35 mmol) e a ketona (Ket-10) (511 mg, 2.35 mmol) em diclorometano absoluto (20 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.62 mg, 7.0 mmol). A mescla se agitou durante toda a
10 noite a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (20 ml), se seguiu agitando durante 60 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu duas vezes com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado
15 mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1)

Rendimento: 327 mg (34%) Óleo incolor

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, t), 6.04 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.21 – 7.51 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.94 (2H, s), 10.74 (1H, s)

20 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (0.90 g) a uma solução de olefina assim obtida (300 mg, 0.73 mmol) em HBr / ácido acético glacial (20 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 5 horas a temperatura ambiente. Se diluiu a mescla com etanol, a mescla
25 reativa se concentrou hasta dessecar se e o resíduo se mesclou com 5N de NaOH

(40 ml) e se diluiu com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases líquidas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 /
 5 MeOH (20:1 – 9:1).

Rendimento: 96 mg (32%), diastereómero apolar

77 mg (26%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero mais apolar assim obtido (84 mg, 0.20 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (39 mg, 0.20 mmol)
 10 em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 86 mg (70%), Ponto de fusão: 230 - 232 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.47 (4 H, m), 2.02 (2 H, m); 2.16 (6 H, s); 2.57 – 2.83 (6 H, m),
 3.21 (2 H, t), 4.55 (2 H, t), 6.97 (2 H, m), 7.39 (7 H, m), 7.65 (1 H, s), 8.02 (1 H, s),
 15 10.70 (1 H, s)..Citrato (etanol).

Exemplo 216: 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1):
 diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 215 (73 mg, 0.17 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (34
 20 mg, 0.17 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar em o refrigerador durante 2 horas, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 62 mg (58%); Substância sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (2 H, m), 1.58 (2 H, m); 1.88 (2 H, m); 2.40 (6 H, m), 2.57 (8 H, m), 2.99 (1 H, m), 3.20 (2 H, t), 4.54 (2 H, t), 6.91 (1 H, m), 7.14 – 7.67 (8 H, m), 7.95 (1 H, s), 10.45 (1 H, s).

Citrato (etanol), substância sólida porosa.

5 Exemplo 217: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol

Diluiu-se o indol (Ind-77) (900 mg, 3.96 mmol) e a ketona (Ket-10) (860 mg, 3.96 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.06 mg, 12 mmol). A mescla se agitou durante toda a
10 noite a temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (20 ml) e CH₂Cl₂ (40 ml), se seguiu agitando durante 60 minutos. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu duas vezes com CH₂Cl₂. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄, e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado
15 mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (9:1).

Rendimento: 700 mg (41%) Substância sólida porosa

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), 7.22 (5H, m), 7.48 (2H, m), 10.78 (1H, s).

N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina,
20 citrato (2:1): diastereómero mais apolar

Se adicionou estanho (1.90 g) a uma solução de olefina assim obtida (670 mg, 1.57 mmol) em HBr / ácido acético glacial (40 ml) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluiu a mescla com etanol, a mescla reativa se concentrou hasta dessecar-se. o resíduo se mesclou com 5N de NaOH
25 (40 ml) e se diluiu com diclorometano (30 ml). As fases foram separadas, a fase

líquida foi dos vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases líquidas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente se separou mediante cromatografia instantânea com CHCl_3 / MeOH (9:1 – 1:1)

5 *Rendimento:* 107 mg (16%), diastereómero apolar

145 mg (22%), diastereómero polar

Se diluiu o diastereómero apolar assim obtido (103 mg, 0.24 mmol) em etanol quente (2 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (46 mg, 0.24 mmol) em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar durante 2 horas em o refrigerador, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 86 mg (217, 58%), Ponto de fusão: 198 - 199 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.40 (2 H, m), 1.59 (2 H, m); 1.97 (3 H, s); 2.10 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.57 – 2.74 (4 H, m), 3.31 (2 H, t), 4.52 (2 H, t), 6.96 (2 H, m), 7.39 (7 H, m), 10.86 (1 H, s)..Citrato.

15 Exemplo 218: N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais polar

Se diluiu o diastereómero mais polar preparado em o exemplo 217 (130 mg, 0.30 mmol) em etanol quente (3 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (58 mg, 0.30 mmol) diluída em etanol quente (2 ml). Depois de deixar repousar no refrigerador durante 2 horas, a substância sólida resultante foi extraída e dessecada ao vácuo.

Rendimento: 106 mg (218, 56%); Ponto de fusão: 252 – 253 °C

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.41 (2 H, m), 1.50 (2 H, m); 1.96 (3 H, s); 2.05 (2 H, m), 2.37 (6 H, s), 2.61 (2 H, m), 3.02 (2 H, m), 3.17 (2 H, t), 4.50 (2 H, t), 6.93 (2 H, m), 7.16 (1 H, m), 7.29 (1 H, m), 7.51 (3 H, m), 7.68 (2 H, m), 10.48 (1 H, s). Citrato.

Exemplo 219: 2-[2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohexil]-1H-indol-3-il]etanol, 1
diastereómero (219a)

Se suspendeu o exemplo 220 (1.70 g, 4.2 mmol) em metanol (35 ml). Logo, se
mesclou com uma solução de 10 KOH (800 mg, 14.4 mmol) em água (7 ml) e se
5 levou a ebulição sob reciclagem. Ao cabo de 16 horas, se adicionou mais KOH
(2.66 g, 47 mmol) em forma sólida e se agitou durante 72 horas a temperatura
ambiente. Se extraiu o sedimento e logo foi enxaguado com água diluindo se. A
solução líquida foi extraída seis vezes com CHCl_3 , e as fases orgânicas foram
dessecadas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas.

10 *Rendimento:* (219) 645 mg (42%, 1 diastereómero); Ponto de fusão: 125 – 127 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.47 (2 H, m), 1.70 (4 H, m); 1.93 (6 H, s); 2.78 (4 H, m), 2.92 (1
H, t), 3.51 (2 H, m), 4.57 (1 H, s), 6.91 (2 H, m), 7.15 (1 H, m), 7.38 (6 H, m), 10.31 (1
H, bs).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 117.36; 117.85; 119.61, 126.16, 127.85, 127.85, 128.20,
15 135.20, 136.82, 140.14.

Exemplo 220: 2-(2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil acetato, 1
diastereómero

2-(2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil acetato

Se diluiu 2-(1H-indol-3-il)-etanol (Ind-5) (6.44 g, 40 mmol) e a cetona (Ket-10) (8.68
20 g, 40 mmol) sob atmosfera de argón e congelamento em HBr ao 33% / ácido acético
glacial e se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente. Sob congelamento, para
neutralizar o HBr se adicionou de a poucos as quantidades necessárias de NaHCO_3
(93.7 g, 1.12 mmol) em forma sólida. A mescla se agitou durante 3 horas a 40 °C
hasta que já não se formara mais gás. Retirou-se o ácido acético glacial, se
25 mesclou o resíduo com éter acético e se agitou com NaHCO_3 saturado durante 1

hora a 40 °C hasta que já no se formara gás. Separou-se a fase líquida e se extraiu três vezes com éter acético. Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com uma solução saturada de NaHCO_3 e água, e dessecadas com Na_2SO_4 . A fase orgânica se filtrou, se concentrou ao vácuo e se purificou mediante cromatografia instantânea com 500 g de gel de sílice e cloroformo / metanol (20:1).

Rendimento: 2-(2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil acetato: 17.5 g (98%), substância sólida amarela, ponto de fusão: 146 – 148 °C.

^1H -NMR (DMSO-d_6): 1.72 (2 H, m), 1.98 (3 H, m); 2.14 (7 H, m); 2.58 (1 H, m), 2.77 (1 H, m), 3.01 (2 H, m), 4.08 (2 H, t), 6.22 (1 H, bs), 6.94 (2 H, m), 7.31 (4 H, m), 7.45 (3 H, m), 10.7 (1 H, bs).

^{13}C -NMR (DMSO-d_6): 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.

2-(2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil acetato, 1 diastereómero (220)

Se diluiu 2-(2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil acetato, (6.80 g, 16.9 mmol) em ácido acético (300 ml), se mesclou com paládio / carbono ativo ao 10% (2.10 g) e se hidratou com hidrogeno durante 16 horas a 50 °C. Logo, se seguiu hidratando durante 16 horas mais a temperatura ambiente. Finalmente, se filtrou o catalisador a través de celite. Extraíu-se ao vácuo o ácido acético. A mescla de diastereómeros obtida (6.24 g, 90%) estava um pouco contaminada e por isso teve que ser enxaguada com éter. Logo, se isolou um diastereómero.

Rendimento: (220) 17.0 g (25%), ponto de fusão: 164 – 172 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.51 (2 H, m), 1.70 (3 H, m); 1.90 – 1.99 (10 H, m); 2.79 (2 H, m), 2.89 (3 H, m), 4.08 (2 H, t), 6.88 (2 H, m), 6.95 (1 H, m), 7.31 (6 H, m), 10.44 (1 H, bs).

Exemplo 221: N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:2), diastereómero apolar

Exemplo 222: N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:2), diastereómero polar
4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil)ciclohexanol

Se levou a ketona (Ket-10) (3000 mg, 13.81 mmol) a tetrahidrofurano (absoluto 50 ml) a -78 °C. Sob atmosfera de argón, se pipetou bromuro de prop-1-inil magnésio (31.8 ml, 15.88 mmol e 0.5 M em tetrahidrofurano). Logo, se agitou a mescla reativa a -78 °C durante 15 minutos. Posteriormente, se esquentou a temperatura ambiente e se agitou durante 1 hora a esta temperatura. Logo, se adicionou uma solução de cloruro de amônio (50 ml, 1.0 M). As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e os componentes líquidos foram totalmente extraídos ao vácuo. Se precipitou um óleo marrom caro que foi mesclado com dietiléter (20 ml). Se precipitou uma substância sólida branca (990 mg, 4-dimetilamino-4-fenil-1-(prop-1-inil) ciclohexanol, diastereómero apolar). A solução de enxágüe foi concentrada ao vácuo a 5 ml. Logo, também se precipitou uma substância sólida branca (1350 mg, composto de diastereómero). A solução de enxágüe se evaporou lentamente a 3 ml. De novo se precipitou uma fração do produto (410 mg, ambos diastereómeros).

Rendimento: (4-(dietilamino)-4-fenil-1-prop-1-inil)ciclohexanol: 2750 mg (10.68 mmol; 77%, mescla de diastereómeros).

4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol

Se mesclou 4-amino-3-eodopiridina (2331 mg, 10.60 mmol), 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(prop-1-inil) ciclohexanol (3000 mg, 11.66 mmol, mescla de diastereómeros), cloruro de lítio (472 mg, 11.13 mmol) e carbonato de sódio (3369 mg, 31.70 mmol) em dimetilformamida (absoluta, 45 ml) sob uma atmosfera de argón. Logo, se adicionou o catalisador ($[Pd(dppf)Cl_2 \times CH_2Cl_2]$ 865 mg, 1.06 mmol). A solução roxa se esquentou durante 4 horas a 100 °C (temperatura do banho de óleo) e logo se esfriou a temperatura ambiente. Se adicionou a mescla reativa negra água (50 ml, agitando 10 minutos), diclorometano (50 ml) e uma solução saturada de cloruro de sódio (100 ml para uma melhor separação de fases). As fases foram separadas. A mescla se filtrou primeiro com kiesogur. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com uma solução de cloruro de sódio (3 x 20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e filtradas. Os componentes líquidos foram totalmente extraídos ao vácuo. o residuo se mesclou com gel de sílice e se separou mediante cromatografia (gel de sílice [200 g], cloroformo / etanol [9:1, 1000 ml, 5:1, 500 ml; 3:1, 500 ml, 1:1, 500 ml e 1:3 500 ml]. Se isolou 800 mg de 4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol (diastereoisomero apolar) como sustância sólida incolor e 765 mg do diastereoisomero polar como sustância sólida incolor.

(±)-N,N-dimetil-N-(4-(3-metil-1H-pirrólo[3,2,c]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil)amina

A uma solução de 4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)-4-fenilciclohexanol (600 mg, 1.72 mmol) em ácido metanosulfônico (20 ml) se adicionou P_4O_{10} (aprox. 1 g, duas pontas de espátula). Agitou-se a solução marrom ligeiramente caro durante 3 horas a 77 °C (temperatura do banho de óleo). A mescla reativa se adicionou água (10 ml) e se basificou com uma solução de

hidróxido de sódio (5 M). Logo, se adicionou diclorometano (30 ml) e se agitou durante 10 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 35 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Logo os componentes líquidos foram totalmente extraídos ao vácuo. Se

5 obteve 425 mg de (±)-N,N-dimetil-N-[4-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (substância sólida marrom escuro, levemente contaminada).

(±)-N,N-dimetil-N-(4-(3-metil-1H-pirrólo[3,2,c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina
(diastereómero apolar e polar)

Se adicionou estanho em pó (3.00, 45 mmol) a N,N-dimetil-N-[4-3-metil-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (525 mg, 158 mmol) em HBr /

10 ácido acético glacial (ao 33%, 30 ml) em o lapso de 150 minutos (formação sustentada de gás). A mescla reativa se precipitou como substância marrom escura.

Agitou-se durante toda a noite a temperatura ambiente. Logo a mescla reativa se concentrou ao vácuo hasta dessecar se e o resíduo se mesclou com 5N de uma

15 solução de NaOH (20 ml). A suspensão transparente foi mesclada com diclorometano (20 ml) e agitada durante 10 minutos. Logo, se filtrou um pó gris indissolúvel. Posteriormente, as fases do filtrado foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 20 ml) e triclorometano / etanol (2 x 20 ml, 1:1).

Todas as fases líquidas foram dessecadas com sulfato de sódio e os componentes

20 líquidos totalmente extraídos ao vácuo. o resíduo (250 mg de pó amarelo caro) foi separado mediante cromatografia [gelo de sílice 60 (100 g), etilacetato / metanol 1:1 (500 ml); metanol (1000)]. Isolou-se 20 mg (0.06 mmol; 4%) de N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrólo[3,2,c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereómero mais apolar), assim como 78 mg (0.41 mmol; 15%) do diastereoisomero mais polar.

N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2,c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:2), diastereómero apolar

Se suspendeu dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereoisomero mais apolar) (20 mg, 0.06 mmol) em etanol (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (13 mg, 0.07 mmol). A mescla reativa se agitou vigorosamente durante 1 hora sob temperatura de ebulição, se esfriou a temperatura ambiente e se concentrou ao vácuo a 3 ml. A solução se deixou repousar a temperatura ambiente toda à noite. Se precipitou uma substância sólida incolor. A precipitação se completou mesclando com dietiléter (5 ml). A mescla se deixou repousar durante 3 horas a temperatura ambiente. A solução excedente foi sifonada. A substância sólida se enxaguou com dietiléter (10 ml) e se dessecou ao vácuo. Se obteve o exemplo 221 (Ponto de fusão: 103 – 105 °C) em forma de substância sólida marrom caro (28 mg, 0.04 mmol, 89%).

¹H-NMR (400 MHz, TA, piridin-D) 5 ppm: 1.70 (psqt, 2 H), 1.94 (psd, 2 H); 2.60 (pst 2 H); 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), T35 (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 [H 12.38 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, piridin-d, □ ppm: 8.3; 29.3; 33.0; 36.2; 38.0; 45.0; 63.3; 45.0; 63.3; 74.3, 106.3, 106.9, 126.6, 127.6, 128.5, 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-fenilciclohexamina, citrato (1:2), diastereómero polar

Se suspendeu N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo-fenilciclohexamina (diastereoisomero mais apolar 5) (78 mg, 0.23 mmol) em etanol (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (49 mg, 0.26 mmol). Se agitou vigorosamente durante 1 hora sob

temperatura de ebulição . A mescla reativa se esfriou a temperatura ambiente e se deixou repousar durante toda a noite a temperatura ambiente. Se precipitou uma substância sólida incolor. A precipitação se completou mesclando com dietiléter (5 ml). A mescla se deixou repousar durante 3 horas a temperatura ambiente. A
 5 solução excedente foi sifonada. A substância sólida se enxaguou com dietiléter (10 ml) e se dessecou ao vácuo. Se obteve o exemplo 222 (Ponto de fusão: 116 – 119 °C) em forma de substância sólida cor ocre (114 mg, 0.16 mmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, TA, piridin-D) 8 ppm: 1.69 (pst, 2 H), 1.86 (psd, 2 H); 2.32 (s, br, 9H); 2.64 (psd, 2H), 2.69 (psd, 2H), 3.11 (pst, 1H), 3.67 (dd, 8H), 7.42 – 7.59 (m,
 10 6H), 8.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H subjacente à seguinte sinal), 8.80 – 10.0 (s, br, 10 [H, 13,37 (s, 1H)

¹³C-NMR (101 MHz, piridin-d, □ ppm: 8.3; 27.3; 33.1; 34.7; 37.8; 44.8; 61.0 (br); 74.3; 106.5, 107.4, 127.6, 127.9, 128.3, 137.7, 141.2, 144.4, 173.7, 178.1, Sinais a nível aromático (n. b.)

15 Exemplo 223: N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrólo[2,3,b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 224: N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrólo[2,3,b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1), diastereómero polar

N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina,
 20 (diastereómero apolar e polar)

Se adicionou estanho em pó (1500 mg) a uma suspensão de a base livre do Exemplo 32 (325 mg, 0.98 mmol) em HBr / ácido acético glacial (35%, 20 ml) em o lapso de 90 minutos. A mescla reativa se volveu marrom escura. Agitou-se durante 3 horas. Logo se evaporou ao vácuo a mescla reativa hasta secar se e o resíduo se
 25 mesclou com 5N de uma solução de hidróxido de sódio (20 ml). A suspensão cara

se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). Extraíram-se os componentes indissolúveis em forma de pó gris. Todas as fases orgânicas foram completamente retiradas ao vácuo. o resíduo (pó amarelo caro) se separou mediante cromatografia instantânea (gel de sílice [100 g]; [cloroformo / etanol (19:1, 500 ml), (9:1, 500, ml), (5:1, 1000)]. Pode isolar se 85 mg (0.26 mmol, 26%) de N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereómero apolar) e 137 mg (0.41 mmol, 42%) do diastereoisomero polar em forma de pó incolor.

N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3,b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1) diastereómero apolar (223)

Se suspendeu N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereómero apolar) (70 mg, 0.18 mmol) em etanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (44 mg, 0.23 mmol). Se agitou vigorosamente durante 1 hora sob temperatura de ebulição . A mescla reativa se esfriou a temperatura ambiente e se deixou repousar durante toda a noite. Se sifoneou a solução excedente de a sustância incolor e se descartou. Se isolou o exemplo 223 (25 mg, 23%) como sustância sólida incolor (Ponto de fusão: 176 – 179 °C).

N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1), diastereómero polar (224)

Se suspendeu N,N-dimetil-(4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexamina, (diastereómero polar) (100 mg, 0.30 mmol) em etanol (10 ml) e se mesclou com ácido cítrico (63 mg, 0.32 mmol). Se agitou vigorosamente durante 1 hora sob temperatura de ebulição . A mescla reativa se esfriou a temperatura ambiente e se deixou repousar durante toda a noite. Se precipitou uma sustância sólida incolor. Se sifões a solução excedente de a sustância incolor e se descartou. Se isolou 114 mg (0.22 mmol, 72%) do Exemplo 224 (Ponto de fusão: 194 – 197 °C).

Exemplo 225: N,N-dimetil-(4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se diluiu a olefina do Exemplo 240 (500 mg, 1.9 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 20 ml) e se mesclou de a poucos com pó de estanho (1.4 g, 12 mmol) em o lapso de 30 minutos a temperatura ambiente. Depois de concluída a adição, a mescla reativa se seguiu agitando 14 horas mais. Para recondicionar, se concentrou a mescla em o vaporizador giratório hasta secar se. Se basificou o resíduo remanente mediante a adição de 5 N de NaOH (40 ml). A solução obtida se mesclou com diclorometano e se extraiu (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO e logo concentradas. o resíduo obtido (442 mg) foi purificado mediante cromatografia em coluna (eluente: 1. EtOAc / EtOH 10:1; 2. EtOAc / EtOH 2:1). De este modo, se obteve o diastereoisomero apolar 35 (156 mg, 31%, ponto de fusão: a partir de 128 °C, cantidad principal 136 – 141 °C) e o diastereoisomero polar (250 mg, 49%, ponto de fusão: 136 -138 °C).

O diastereómero mais polar assim obtido (157 mg, 0.47 mmol) se diluiu em isopropanol (4 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (96 mg, 0.5 mmol) diluído em isopropanol quente (5 ml). o volume de solventes se reduziu a uns 5 ml. A solução resultante foi esfriada a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento resultante se separou mediante um filtro. De este modo, o citrato de a amina polar se obteve com um rendimento de 135 mg (54%, ponto de fusão: 169 – 171 °C).

Exemplo 226: N,N-dimetil-(4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1), diastereómero mais apolar

O diastereómero mais apolar de a amina obtido em o exemplo 225 (146 mg, 0.44 mmol) se diluiu em isopropanol (10 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com

ácido cítrico (96 mg, 0.5 mmol) diluído em isopropanol quente (1 ml). A solução foi esfriada a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o sedimento resultante se separou mediante um filtro. De este modo, o hemicitrato de a amina apolar se obteve com um rendimento de 167 mg (88%, ponto de fusão: 184 – 185 °C).

Exemplo 227: 4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1): um de dois diastereómeros possíveis

Se diluiu 1H-indol (351 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-10) (651 mg, 3 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com trifluorometanosulfônico (0.3 ml, 3.4 mmol).

Al cabo de 30 minutos, se precipitou um sedimento. A mescla se agitou durante 17 horas a temperatura ambiente. Logo se adicionou trietilsilano (1 ml, 6.2 mmol) e se agitou durante 2 dias a temperatura ambiente. Devido a que todo o tempo houve um sedimento, se combinou a mescla com etanol (10 ml) hasta que se originou uma solução transparente. A solução reativa obtida se mesclou com trietilsilano (1 ml, 6.2 mmol) e se agitou durante 20 horas (de fato, este tratamento foi desnecessário porque com um intento se obteve uma solução homogênea mediante etanol que era igual à da primeira adição de silano, no podendo isolar se o produto desejado.) Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml) e se seguiu agitando durante 10 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com MgSO₄ e logo se concentrados. o produto bruto obtido (1.12 g) se mesclou com etilacetato (aprox. 20 ml) e as porções indissolúveis foram retiradas mediante um filtro. A solução obtida foi concentrada e o resíduo foi purificado mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc). Obteve-se um dos dois

isômeros possíveis com um rendimento de 144 mg (11%, Ponto de fusão: 210 – 214 °C, depois de a cristalização a partir de 2-propanol).

A amina assim obtida (120 mg, 0.38 mmol) se diluiu em isopropanol (10 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (80 mg, 0.4 mmol) diluído em isopropanol quente (4 ml). Imediatamente depois de a adição do ácido, se precipitou um sedimento. Para completar a precipitação, se esfriou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar 12 horas. o sedimento resultante se separou mediante um filtro e se dessecou. De este modo, o produto desejado se obteve com um rendimento de 111 mg (71%, ponto de fusão: 197 – 201 °C) em forma de hemicitrato.

Exemplo 228: (±)-3-4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-1H-pirrólo(2,3-b]piridina
Se diluiu 7-azaindol (Ind-86) (637 mg, 5.39 mmol) e a ketona (Ket-3) (1,247 g, 5.39 mmol) em 2N de KOH / MeOH (50 ml) e se levou a ebulição durante 16 horas sob reciclagem. Para recondicionar se destilou MeOH (3 x 30 ml) e se combinou a mescla reativa com H₂O (60 ml). A fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 30 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com NaOH e concentrados. o resíduo foi recristalizado a partir de MeOH (20 ml). De este modo se obteve o exemplo 228 com um rendimento de 929 mg como substância sólida branca (52%, Ponto de fusão: 222 – 225 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm: 1.25 – 1.52 (m, 2 H), 1.84 – 1.99 (m, 1 H); 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, 4.71 Hz, 1H), 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, H).

Exemplo 229: (±)-3-4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina

Se diluiu 7-azaindol (Ind-86) (591 mg, 5 mmol) e a ketona (Ket-3) (987 mg, 5 mmol) em 2N de KOH / MeOH (50 ml) e se levou a ebulição durante 16 horas sob reciclagem. Para recondicionar, se destilou MeOH (3 x 30 ml) e se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (100 ml). A fase líquida se extraiu com diclorometano (4 x 30 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com NaOH e logo concentrados. o resíduo foi recristalizado a partir de MeOH (20 ml). De este modo se obteve o exemplo 229 com um rendimento de 553 mg como substância sólida branca (37%, Ponto de fusão: 142 – 145 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm: 0.87 (t, J = 6.91 Hz, 3H), 1.10 – 1.55 (m, 6 H); 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).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): 14.1; 23.0; 25.1; 28.2; 29.8; 31.8; 37.9; 55.2; 115.3; 115.5, 116.9, 122.4, 128.3, 130.1, 142.4, 149.0.

Exemplo 230: (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina, citrato (1:2)

(±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina

Se diluiu 7-azaindol (Ind-86) (294 mg, 2.49 mmol) e a ketona (Ket-10) (540 mg, 2.58 mmol) em 2N de KOH / MeOH (20 ml) e se levou a ebulição durante 10 horas sob reciclagem. Para recondicionar, se destilou MeOH e se combinou a mescla reativa com H₂O (40 ml). A fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e finalmente concentrados. De este modo, se obteve (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina com um rendimento de 740 mg (94%) como substância sólida bege.

(±)-N,N-dimetil-N-(1-fenil-4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enil)amônio citrato

Se diluiu ($\pm$)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (640 mg, 2 mmol) em isopropanol (20 ml) e se mesclou com ácido cítrico (385 mg, 2 mmol) diluído em isopropanol quente (5 ml). Se deixou repousar a mescla durante 16 horas a 5 °C. o sedimento banco resultante se retirou mediante um filtro. De este modo, se obteve o exemplo 230 com um rendimento de 670 mg (65%, Ponto de fusão: 107 – 110 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 8 ppm: 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), 3.05 – 3.19 (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), 8.12 – 8.23 (m, 4H), 7.63 (d, $J = 7.49$ Hz, 2H), 8.12 – 8.23 (m, 2H), 11.58 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6) 8 ppm: 25.9; 27.9; 30.1; 37.8; 38.9; 43.6; 71.7; 114.3; 115.6, 116.7, 123.0, 127.9, 130.6, 136.5, 142.6, 148.9, 171.2, 176.0.

Exemplo 231: ($\pm$)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol

Se diluiu 1H-indol (468 mg, .4 mmol) e a ketona (Ket-10) (868 mg, 4 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.4 ml, 4.6 mmol). Agitou-se a mescla durante 20 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (20 ml). A mescla se seguiu agitando durante 20 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na_2SO_4 e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.2 g) se mesclou com etilacetato (aprox. 10 ml) e as porções indissolúveis foram separadas mediante um filtro. A solução transparente obtida se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc). Se obteve uma mescla (230 mg) que aparte do produto desejado continha pequenas quantidades de um isômero (de fato,

substituição em a segunda posição do indol). Diluindo com etanol (aprox. 5 ml) se obteve o produto desejado com um rendimento de 173 mg (13%); Ponto de fusão: 164 -172 °C em forma cristalina.

A olefina assim obtida (158 mg, 0.5 mmol) se diluiu em isopropanol (20 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (100 mg, 0.52 mmol) diluído em isopropanol quente (4 ml). Imediatamente depois de a adição do ácido, se precipitou um sedimento. Para completar a precipitação, se esfriou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 12 horas. o sedimento resultante se separou mediante um filtro e logo se dessecou. De este modo, o produto desejado se obteve com um rendimento de 109 mg (52%, ponto de fusão: a partir de 98 – 102 °C) em forma de hemicitrato.

Exemplo 232: (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol

Se diluiu KOH (56 mg, 1 mmol) em MeOH (10 ml). Logo, se adicionou 1H-indol (234 mg, 2 mmol) e a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) e a mescla se levou a ebulição durante 12 horas sob reciclagem. Se observou o desenvolvimento de a reação mediante cromatografia de capa delgada. A sustância sólida banca resultante se absorveu e se enxaguou com H₂O (3 x 5 ml). Depois de secar a sustância sólida, se obteve a olefina desejada com um rendimento de 250 mg (39%). Para preparar o cloridrato, se diluiu a olefina (250 mg, 0.785 mmol) em etil metil ketona e se mesclou com 1.85 N de EtOH / HCl (0.65 ml). A sustância sólida banca resultante foi dessecada. Se obteve o produto desejado 265 mg (37%) com um ponto de fusão de 193 – 195 °C.

Exemplo 233: 2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol cloridrato

Sob atmosfera de argón, se diluiu a ketona (Ket-10) (217 mg, 1 mmol) junto com 2-benzo[b]tiofen-2-Il etanol (Ind-89), (178 mg, 1 mmol) em diclorometano absoluto (5 ml). Logo, se adicionou ácido metanosulfônico (3 ml). Se agitou a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com gelo (30 g), precipitando se uma sustância sólida incolor que foi suspensa em 1N de soda cáustica (10 ml) e triclorometano (30 ml) e se agitou durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada e a fase líquida se extraiu com triclorometano (30 ml). Os extratos orgânicos foram concentrados depois de secar se. o resíduo (295 mg) foi separado mediante cromatografia em gel de sílice (40 g) com etilacetato / metanol (4:1). A olefina desejada se obteve com um rendimento de 14% (45 mg) como sustância sólida incolor com um ponto de fusão de 151 – 153 °C).

A olefina isolada (47 mg, 0.124 mmol) se diluiu em etanol (5 ml) e se mesclou com ácido clorídrico isopropanolizado (0.04 ml, 0.2 mmol). Al cabo de 1 hora, a solução transparente foi concentrada a 1 ml, mesclada com dietiléter (40 ml) e agitada durante 1 hora. o cloridrato desejado se obteve com um rendimento de 75% (38 mg) com um ponto de fusão de 219 – 221 °C em forma de sustância sólida incolor.

Exemplo 234: 2-(3-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohex-1-enil)benzo[b]tiofen-2-il)etanol cloridrato

Sob atmosfera de argón, se diluiu a ketona (Ket-11) (218 mg, 1 mmol) junto com 2-benzo[b]tiofen-2-Il etanol (Ind-89), (178 mg, 1 mmol) em diclorometano absoluto (5 ml). Logo, se adicionou ácido metanosulfônico (3 ml). Se agitou a mescla durante 3 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com gelo (5 g) e água (30 ml). Depois de neutralizar com NaHCO₃ (4.4 g, 52 mmol) e de adicionar 5N de NaOH (1 ml), se adicionou diclorometano (10 ml). A fase

orgânica foi separada e a fase líquida se extraiu com diclorometano (2 x 30 ml). Os extratos orgânicos foram concentrados depois de secar se. o resíduo (375 mg) foi separado mediante cromatografia em gel de sílice (45 g) com etilacetato / metanol (10:1) (4:1) e metanol. A olefina desejada se obteve com um rendimento de 26% (100 mg) como composto oleoso incolor.

A olefina assim isolada (100 mg, 0.264 mmol) se diluiu em etanol (5 ml) e se mesclou com 5N de ácido clorídrico isopropanolizado (0.104 ml, 0.52 mmol). Al cabo de 2.5 horas, a solução transparente foi concentrada a 3 ml, mesclada com dietiléter (30 ml) e agitada durante 1.5 horas. o cloridrato desejado se obteve com um rendimento de 67% (73 mg) en forma de sustância sólida incolor. No pode determinar se o ponto de fusão.

Exemplo 235: $(\pm)$ 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol

Se diluiu 1-fenilsulfonil-1H-indol (Ind-90) (1.2 g, 4.66 mmol) em THF seco e em o lapso de 30 minutos se mesclou com n-butil lítio (2.2 ml, 2.5N de solução de THF, 5.5 mmol) a -5 °C (mescla de gelo e sal de cozinha). A mescla reativa se agitou a 0 °C durante 2 horas antes de adicionar a ketona (Ket-10) (986 mg, 4.66 mmol) diluído em THF seco (10 ml) mantendo a temperatura em o lapso de 15 minutos. Logo, se manteve a mescla reativa por uma hora mais a 0 °C e depois de retirar o esfriamento, se agitou durante 5 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou com uma solução saturada de NH_4Cl (30 ml) e se agitou durante 2 horas. A mescla reativa se mesclou com água (20 ml) e etilacetato (50 ml). As fases orgânicas foram separadas com MgSO_4 , dessecadas e finalmente concentradas. Debido a que no pode isolar se o produto desejado com uma pureza suficiente a partir do produto bruto obtido (1.6 g) mediante cristalização de 2-propanol (10 ml), se realizou uma depuração por cromatografia em coluna [gel de

sílice 60 (100 g), EtOAc (1000 ml)]. A olefina desejada se obteve com um rendimento de 490 mg (33%, ponto de fusão 141 – 146 °C.

4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1): diastereómero mais polar

- 5 Se diluiu a olefina assim isolada (450 mg, 1.42 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 20 ml). Logo se mesclou de a poucos com pó de estanho (2 g, 16.95 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 2 horas. Depois de concluída a adição, a mescla reativa se seguiu agitando 60 minutos mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se levou ao
- 10 vaporizador giratório hasta secar se. Se basificou o resíduo remanente mediante a adição de 5 N de NaOH (60 ml). A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. Depois de Haber se verificado que qualquer depuração mediante recristalização só era possível em
- 15 forma condicionada, se purificou o produto bruto (400 mg) mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (10 g), etilacetato, etilacetato / etanol 2:1, metanol (em total 250 ml). De este modo, se obteve o produto mais apolar com um rendimento de 106 mg (23%, ponto de fusão de 159 -164 °C) e o produto mais polar com um rendimento de 135 mg (30%, ponto de fusão: 205 – 211 °C (a partir de 2-propanol).
- 20 O diastereómero mais polar assim obtido (59 mg, 0.21 mmol) se diluiu em isopropanol (5 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (59 mg, 0.3 mmol) diluído em isopropanol quente (1 ml). Imediatamente depois de a adição do ácido, se precipitou um sedimento. Para completar a precipitação se esfriou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas. o
- 25 sedimento resultante se separou mediante um filtro e logo se dessecou. De este

modo, se obteve o produto desejado com um rendimento de 83 mg (76%, ponto de fusão: 194 – 197 °C) em forma de citrato.

Exemplo 236: 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:1): diastereómero mais apolar

5 O diastereómero mais apolar obtido em o exemplo 235 (100 mg, 0.31 mmol) se diluiu em isopropanol (10 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml). Imediatamente depois de a adição do ácido, se precipitou o sedimento. Para completar a precipitação, se esfriou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante
10 17 horas. o sedimento resultante se retirou mediante um filtro e se dessecou. De este modo, o produto desejado se obteve com um rendimento de 103 mg (79%, ponto de fusão: desde 231 – 233 °C) em forma de hemicitrato.

Exemplo 237: 1-benzil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-il)ciclohexanamina cloridrato, composto de diastereómeros

15 Se diluiu o exemplo 228 (540 mg, 1.63 mmol) em metanol (100 ml) e se mesclou com o catalisador paladio (Pd/C, 5%, 216 mg) e se hidratou durante 36 horas a temperatura ambiente (pressão de hidrogeno: 3 bar). o catalisador foi retirado mediante um filtro provido de uma capa de celite de 1 cm de alto. O filtro foi bem lavado com metanol (1000 ml). o solvente foi destilado ao vácuo. Se obteve 1-
20 benzil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrólo[2,3,b]piridin-3-il)ciclohexanamina com um rendimento de 350 mg (65%) em forma de sustância sólida branca. Tratou-se de um composto de ambos diastereómeros.

Se diluiu a mescla de diastereómeros (350 mg, 1.05 mmol) em etilacetato (100 ml). A temperatura ambiente se pipetou Me₃SiCl (265 µl, 2.1 mmol) e se agitou durante 1
25 hora. Se precipitou um sedimento que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 5

ml) e logo dessecado. o exemplo 237 (350 mg, ponto de fusão 215 – 219 °C, 90%, se obteve como sustância sólida branca.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.39 – 1.94 (m, 4H), 2.01 – 2.316 (m, 4H), 2.57, 2.58 (2s, 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 (2s, 1H), 12.65 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 127.0, 127.2, 128.2, 128.6, 130.7, 133.9, 134.2, 135.3, 136.0, 138.9, 140.2,

Exemplo 238: 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)ciclohexanamina cloridrato, diastereómero 1 (238)

Se diluiu o exemplo 229 (500 mg, 1.68 mmol) em metanol absoluto (100 ml) e se mesclou com o catalisador paladio (Pd/C, 5%, 200 mg) e se hidratou durante 36 horas a temperatura ambiente (pressão de hidrogeno: 3 bar). o catalisador foi retirado mediante um filtro provido de uma capa de celite de 1 cm de alto. O filtro foi bem lavado com metanol (1000 ml). o solvente foi destilado ao vácuo. Se obteve 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3,b]piridin-3-il)ciclohexanamina com um rendimento de 428 mg (85%) em forma de sustância sólida branca. Só se obteve um dos dois diastereómeros possíveis.

Se diluiu 1-butil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3,b]piridin-3-il)ciclohexanamina (425 mg, 1.42 mmol) em etilacetato (100 ml). A temperatura ambiente, se pipetou Me₃SiCl (358 µl, 2.84 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento branco que foi extraído, enxaguado com etilacetato (2 x 10 ml) e logo dessecado. o exemplo 238 (435 mg, 91%) foi sustância sólida incolor.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 6H), 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 = 7.51 Hz, 1H), 10.62 – 10.43 (m, 1H), 12.88 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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, 134.9, 139.3.

5 Exemplo 239: 4-(benzofurano-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohex-3-enamina clorhidrato

Sob uma corrente de argón, se esfriou a -8 °C uma solução de benzo[b]furano (Ind-92) (612 mg, 5.12 mmol) em THF seco (40 ml). Logo, se pipetou com cuidado *tert*-butil lítio (6.22 mmol, 4.14 ml de 1.5 M de uma solução de pentano) de tal modo que
10 a temperatura de reação no pode exceder de -5 °C. Depois de concluída a adição, a mescla reativa se agitou durante 2 horas a -5 °C. Logo, se pipetou uma solução de ketona (Ket-3) (1,198 g, 5.18 mmol) em THF seco (10 ml) a 0 °C. Se agitou a mescla durante 1 hora a 0 °C e logo 4 dias a temperatura ambiente. Conduziu-se a mescla reativa com uma solução saturada de cloruro de amônio (20 ml), se separou
15 a fase orgânica e se extraiu a fase líquida com diclorometano (4 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Logo, se retirou ao vácuo o solvente. A depuração se efetuou mediante cromatografia instantânea [gel de sílice, ciclohexano / EtOAc (8:2)]. Se obteve 380 mg (21%) do ciclohexanol com um ponto de fusão de 121 -124 °C.

20 Uma solução do ciclohexanol assim isolado (250 mg, 0.72 mmol) se esquentou em ácido bromídrico (5 ml, 48%) sob reciclagem durante 15 minutos. O valor pH de a mescla reativa esfriada se fixou em 9 com 5N de uma solução de NaOH. Logo, se extraiu a mescla com diclorometano (4 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente. A

depuração se efetuou mediante cromatografia instantânea [gel de sílice, ciclohexano / EtOAc (1:1)]. Se obteve 170 mg (71%) de a olefina desejada.

Para preparar o cloridrato, se diluiu a olefina assim obtida (170 mg, 0.512 mmol) em etil metil ketona (5 ml), se mesclou com clortrimetilsiano (105 mg, 0.769 mmol) e se agitou durante 45 minutos a temperatura ambiente em um recipiente de reação aberto de donde se extraiu a sustância sólida resultante. Se obteve o cloridrato com um rendimento de 160 mg (61%) em forma de sustância sólida branca, com um ponto de fusão de 115 – 119 °C.

Exemplo 240: N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato (1:1)

Se diluiu 3-metilbenzofurano (354 mg, .3 mmol) e a ketona (Ket-10) (651 mg, 3 mmol) em diclorometano (25 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.3 ml, 3 mmol). Se agitou a mescla durante 20 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml). A mescla se seguiu agitando durante 20 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com MgSO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (950 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc). Se obteve a olefina desejada (348 mg) com um rendimento de 35% em forma de óleo viscoso.

A olefina assim obtida (331 mg, 1 mmol) se diluiu em isopropanol (10 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (192 mg, 1 mmol) diluído em isopropanol quente (5 ml). A solução foi conservada durante 15 horas a 5 °C. Os cristais resultantes foram retirados mediante um filtro. Os cristais se derreteram no ar pelo qual foram rapidamente levados a provetas e logo secados ao vácuo. De

este modo, se obteve o citrato desejado com um rendimento de 185 mg (35%) em forma de substância sólida vítrea.

Exemplo 241: 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzofurano-3-il)etanoetiol, citrato (1:1)

5 Sob atmosfera de argón, se diluiu a ketona (Ket-10) (2.06 g, 9.5 mmol) junto com 2-benzofurano-3-il)etanoetiol (Ind-94), (170 g) em diclorometano absoluto (25 ml). Logo, se adicionou ácido metanosulfónico (680 µl, 10.45 mmol). Se agitou a mescla durante 4 dias a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com H₂O (15 ml). A fase líquida foi separada e extraída com diclorometano
10 (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com 2N de H₂SO₄. A fase de diclorometano se concentrou em o vaporizador giratório. o resíduo amarelo pegajoso se enxaguou com dietiléter (3 x 10). A solução de enxágüe etérea foi descartada. o resíduo remanente foi mesclado com 2N de NaOH (20 ml). A mescla obtida foi extraída com dietiléter (3 x 15 ml). A fase etérea foi dessecada com
15 sulfato de sódio e concentrada em o vaporizador giratório. Do resíduo assim obtido, mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g), etilacetato, etanol (9:1)] se obteve a olefina desejada como óleo viscoso com um rendimento de 381 mg (10%, com reação à ketona utilizada).

A olefina assim isolada (350 mg, 0.928 mmol) se diluiu em etanol fervendo (8 ml), se
20 mesclou com uma solução de ácido cítrico (178 ml, 0.928 mmol) em etanol quente (2 ml), se agitou durante 10 minutos e se deixou repousar a temperatura ambiente. Logo, se levou a mescla a 5 °C em o refrigerador. Precipitou-se um sedimento branco cuja consistência não era estável a temperatura ambiente. Por tal razão, se decantou o etanol a aprox. 5 °C e se dessecou ao vácuo o resíduo sólido remanente.

Se obteve o citrato de a olefina como substância sólida vítrea com um rendimento de 252 mg (47%) com um ponto de fusão de 55 – 57 °C.

Exemplo 242: N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato (1:1)

5 Se diluiu 3-metilbenzo[b]tiofeno (Ind-95) (0.27 ml, 3 mmol) e a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.2 ml, 2.3 mmol). Se agitou a mescla durante 2 dias a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml). A mescla se seguiu agitando
10 durante 20 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com MgSO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (856 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc). Se obteve a olefina desejada (380 mg) com um rendimento de 54% em forma de óleo viscoso. Mediante trituração com
15 metanol (3 ml), se logrou uma cristalização. A substância sólida obtida (295 mg, ponto de fusão: 49 – 52 °C) volveu a ser pegajosa depois de repousar.

A olefina assim obtida (295 mg, 0.85 mmol) se diluiu em metanol (30 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (163 mg, 0.85 mmol) diluído em metanol quente (2 ml). Devido a que no se precipitou nenhum sedimento, se
20 extraiu o solvente. De este modo, se obteve o citrato desejado (458 mg, 100%).

Exemplo 243: N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1) Um de dos diastereómeros possíveis

Se diluiu 3-metilbenzo[b]tiofeno (Ind-95) (0.27 ml, 2 mmol) e a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 20 ml) e se agitou durante
25 50 horas a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (1

g, 8.5 mmol) em o lapso de 30 minutos a temperatura ambiente. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla durante 20 horas mais. Para recondicionar, se concentrou a mescla em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (40 ml). A solução
5 obtida se mesclou com diclorometano e extraiu (4 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com MgSO_4 e logo concentrados. o resíduo obtido (552 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna (eluente: 1. EtOAc, 2. EtOAc / EtOH 2:1). Aparte de a olefina (120 mg), se obteve um dos dois diastereoisómeros possíveis, redutores com um rendimento de 200 mg (28%).

10 O produto redutor assim obtido (124 mg, 0.64 mmol) se diluiu em metanol (5 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (124 mg, 0.64 mmol) diluído em metanol quente (2 ml). Devido a que no se precipitou nenhum sedimento, se extraiu o solvente. o resíduo sólido obtido se extraiu com diclorometano. De este modo, se obteve o produto desejado (271 mg, 78%) em forma de citrato com um
15 ponto de fusão de 178 – 179 °C.

Exemplo 244: N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero

Se mesclou a base livre do Exemplo 230 (300 mg, 0.95 mmol) em etanol absoluto (40 ml) com o catalisador de paladio (Pd/Co 5%, 120 mg) e se hidratou durante 36
20 horas a temperatura ambiente (pressão de hidrogeno: 3 bar). Observou-se o desenvolvimento de a reação mediante cromatografia de capa delgada. Se retirou o catalisador mediante um filtro provido de uma capa de celite de 1 centímetro de grossura. o filtro foi bem enxaguado com metanol (1000 ml). Destilou-se o solvente ao vácuo. o produto bruto obtido (310 mg) pode purificar se mediante cromatografia
25 em coluna [gel de sílice 60 (20 mg), MeOH (500 ml)]. Se obteve N,N-dimetil-1-fenil-4-

(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanamina (diastereómero 1) com um rendimento de 180 mg (60%) em forma de substância sólida branca. A substância sólida (180 mg, 0.56 mmol) se diluiu em isopropanol (10 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (108 mg, 0.56 mmol) diluído em isopropanol quente (3 ml). A mescla se deixou repousar durante 16 horas a temperatura ambiente. o sedimento branco obtido se extraiu mediante um filtro. De este modo, se obteve o exemplo 244 com um rendimento de 173 mg (60%, ponto de fusão: 130 -133 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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) □ ppm: 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, 129.2, 132.2, 142.2, 148.7, 171.21, 176.5.

Exemplo 246: 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, diastereómero apolar

Se adicionou dimetilamina (324 mg, 2.36 mmol, ao 33% em etanol, 0.76 g/ml) a uma suspensão do Exemplo 247 (base livre) (115 mg, 0.40 mmol) em etanol (15 ml). A mescla reativa se agitou durante 9 horas a 59 °C (temperatura do banho de óleo). Logo se extraiu ao vácuo por completo os componentes líquidos de a mescla reativa. Mesclou-se o resíduo com dietiléter (3 ml). A mescla se armazenou durante 3 dias 0 °C. Se precipitou um sedimento. Decantou-se a solução excedente. Obteve-se o exemplo 244 (temperatura de fusão 54 – 77 °C como substância sólida incolor com um rendimento de 50% (64 mg, 0.15 mmol).

Exemplo 247: (±)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero apolar

Se diluiu a base livre do Exemplo 17 (diastereómero apolar) (279 mg, 0.84 mmol) em dimetilformamida / tetrahydrofurano (20 ml, 1:1) e se mesclou a solução amarelo caro transparente com anidrido de sódio (suspensão ao 60% em óleo mineral, 70 mg, 1.75 mmol). Logo, se precipitou uma substância sólida cara de a mescla reativa. Se
5 agitou durante 1 hora a 57 °C (temperatura do banho de óleo). Logo, se adicionou epíclorohidrina (163 mg, 1.76 mmol, 1.183 g/ml) a esta temperatura. Agitou-se durante 1 hora a 57 °C (temperatura do banho de óleo). Logo, se combinou a mescla reativa com água (30 ml) e dietiléter (20 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos. Logo, se separaram as fases. A fase líquida se extraiu com etilacetato (2 x
10 20 ml). Todas as fases orgânicas (etilacetato e dietiléter) foram enxaguadas com uma solução saturada de cloruro de sódio (3 x 10 ml), dessecadas com sulfato de sódio e filtradas. Logo, os componentes líquidos foram totalmente separados ao vácuo. Ficou 406 g de (±)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-fenilciclohexanamina. o produto bruto foi transformado sem purificação ulterior.

15 (±)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-fenilciclohexanamina (62 mg, 0.16 mmol) foi dissolvido em etanol fervendo (5 ml). Logo, se adicionou ácido cítrico (34 mg, 0.18 mmol). A solução transparente se agitou durante 3 horas a temperatura de ebulição . Logo, se esfriou a mescla reativa a temperatura ambiente e se deixou repousar durante 24 horas a esta temperatura. Se precipitou um
20 sedimento micro cristalino incolor que foi filtrado e enxaguado com etanol (2 x 5 ml). Se obteve 60 mg (0.12 mmol, 75%) do Exemplo 247 (Ponto de fusão: 175 – 178 °C).

Exemplo 248: 4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, diastereómero apolar

Sob atmosfera de argón se diluiu a base livre do Exemplo 17 (diastereómero apolar)
25 (176 mg, 0.53 mmol) em dimetilformamida seca (15 ml) e se mesclou com anidrido

de sódio (suspensão ao 60% em óleo mineral, 21 mg, 0.53 mmol). Logo, se agitou a mescla reativa durante 1 hora a temperatura ambiente e finalmente se esfriou a 0 °C com um banho de gelo. À solução amarela se adicionou metilodida (150 mg, 0.06 ml, 1.06 mmol, 2.28 g/ml) e se tingiu de imediato. A mescla reativa se esquentou a temperatura ambiente em o lapso de 2 horas e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Para recondicionar, se mesclou a solução reativa com 2N de solução hidróxido de sódio (10 ml) e água (10 ml), e se agitou durante 10 minutos. A mescla pouco clara se deixou repousar toda a noite e se filtrou o dia seguinte. A substância sólida incolor obtida se dessecou ao vácuo. Se isolou 135 mg (0.39 mmol, 73%) do Exemplo 248 (Ponto de fusão: 209 – 212 °C).

Exemplo 249: 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:2), diastereómero apolar

A uma solução de a base livre do Exemplo 125 (diastereoisomero mais apolar) (115 mg, 0.33 mmol) em diclorometano seco (20 ml) se adicionou a temperatura ambiente, sempre agitando e com exclusão de umidade uma solução 1M de BBr₃ em diclorometano (1 ml, 1 mmol). Al cabo de 10 minutos, se precipitou um sedimento. Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla com uma solução de NaHCO₃ (15 ml) e se agitou durante 24 horas. Se separou a fase orgânica e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todas as fases foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se obteve 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol com um rendimento de 107 mg (99%).

Se diluiu 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero apolar) (107 mg, 0.32 mmol) em isopropanol quente (50 ml) e se mesclou com uma solução isopropanolica de ácido cítrico (62 mg, 0.32 mmol em 2 ml). Agitou-se a

mescla durante 2 horas a temperatura ambiente. A substância sólida branca precipitada foi extraída. De este modo, se obteve o exemplo 249 com um rendimento de 47 mg (27%, com um ponto de fusão de 197 – 208 °C).

Exemplo 250: 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1),
5 diastereómero polar

A uma solução de a base livre do Exemplo 126 (diastereoisomero mais polar) (263 mg, 0.77 mmol) em diclorometano seco (40 ml) se adicionou a temperatura ambiente, sempre agitando e com exclusão de umidade uma solução 1M de BBr₃ em diclorometano (0.66 ml, 0.66 mmol). Ao cabo de 10 minutos, se precipitou um
10 sedimento. Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla com uma solução de NaHCO₃ (15 ml) e se agitou durante 24 horas. Se separou a substância sólida existente em a separação de fases (100 mg) e se agitou em uma mescla de uma solução saturada de NaHCO₃ (20 ml) e etilacetato (10 ml). A fase orgânica foi separada e a fase líquida foi
15 extraída com etilacetato (5 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se obteve 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol com um rendimento de 35 mg (13%). o filtrado foi novamente extraído com diclorometano (4 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se obteve 2-(4-butil-4-
20 (dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero mais polar) em um rendimento de 135 mg (53%).

Exemplo 251: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-12) (671 g, 3 mmol) em
25 diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico

(0.660 ml, 7.43 mmol). Agitou-se a mescla durante 64 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (30 ml) e metanol (10 ml). A mescla seguiu agitando se durante 60 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 30 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.33 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g), etilacetato / metanol 10:1 (1650 ml), etilacetato / metanol 5:1 (600 ml)]. De este modo se obteve o exemplo 251 como sustância sólida amarela (373 mg, 29%, Ponto de fusão: 189 - 193 °C).

Exemplo 252: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-13) (706 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.660 ml, 7.43 mmol). Se agitou a mescla durante 64 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (30 ml) e metanol (10 ml). A mescla seguiu agitando se durante 60 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.33 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g), etilacetato / metanol 10:1 (1100 ml), etilacetato / metanol 5:1 (900 ml)]. o produto obtido (425 mg) se recrystalizou a partir de metil etil keton (2.5 ml) (a -5 °C) e se obteve o exemplo 252 em forma de sustância sólida amarela (309 mg, 23%, Ponto de fusão: 194 - 198 °C).

Exemplo 253: (±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-14) (671 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.613 ml, 6.9 mmol). Se agitou a mescla durante 64 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (30 ml) e metanol (10 ml). A mescla seguiu agitando se durante 60 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.35 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (90 g), etilacetato / metanol 1:1 (2400 ml)]. Se obteve o exemplo 253 em forma de sustância sólida coloreada (292 mg, 23%, Ponto de fusão: 187 - 195 °C).

Exemplo (254: (±)-2-(4-(metilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol (254)

Se diluiu o indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-15) (610 mg, 3 mmol) em diclorometano absoluto (45 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.613 ml, 6.9 mmol). Se agitou a mescla durante 64 horas a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (30 ml) e metanol (10 ml). A mescla seguiu agitando se durante 60 minutos mais. Depois de a separação de fases, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (1.47 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (90 g), etilacetato / metanol 5:1 (1200 ml),

etilacetato / metanol 1:1) (1200 ml)]. Se obteve o exemplo 254 em forma de substância sólida amarelo caro (578 mg, 47%, Ponto de fusão: 168 - 172 °C).

Exemplo 255: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1)

- 5 Se diluiu o indol (Ind-10) (686 mg, 5.24 mmol) e a cetona (Ket-12) (1.17 g, 5.24 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.5 ml, 5.6 mmol). Agitou-se a mescla durante 20 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com H₂O (20 ml) precipitando se um sedimento pegajoso. A mescla seguiu agitando se durante 10 minutos mais.
- 10 Logo se separou a fase líquida (< 100 mg) que continha pequenas quantidades de cetona no transformada. Mesclou-se a fase orgânica e a substância sólida pegajosa com uma solução saturada de NaHCO₃ (20 ml). A mescla do solvente se agitou a temperatura ambiente (60 minutos) hasta que se diluísse toda a substância. Depois de a separação de a fase orgânica, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x
- 15 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram enxaguados com água, dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (2 g) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (10 g), EtOAc (100 ml)]. Se obteve ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, com um rendimento de 882 mg (50%) em forma de substância sólida (Ponto de fusão: 183 - 192 °C).
- 20 Diluiu-se ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol (168 mg, 0.5 mmol) em isopropanol (15 ml) a temperatura de ebulição e se mesclou com ácido cítrico (102 mg, 0.53 mmol) diluído em isopropanol quente (2 ml). Depois de a adição de ácidos, se precipitou um sedimento. Para completar a precipitação, se refrigerou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar durante 17 horas a
- 25 esta temperatura. o sedimento foi retirado mediante um filtro e logo dessecado. De

este modo, se obteve o exemplo 255 com um rendimento de 163 mg (61%) como substância sólida.

Exemplo 256: N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

5 Exemplo 257: N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero polar

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

A base livre do Exemplo 255 (436 mg, 1.3 mmol) se absorveu em HBr / ácido acético
10 glacial (HBr ao 33%, 30 ml). Logo se adicionou aos poucos pó de estanho (4 g, 33 mmol) a temperatura ambiente, em o lapso de 4 horas. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa durante 18 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou a aprox.
10 ml o volume de solventes em o vaporizador giratório. Al resíduo remanente se
15 adicionou 200 ml de água. Se separou a substância sólida precipitada mediante filtração e logo se mesclou com NaHCO₃ (50 ml). A mescla obtida se extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o resíduo resultante (380 mg) se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (10 g); EtOAc
20 (150 ml)]. Se obteve N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 108 mg (24%) como substância sólida branca, com um ponto de fusão de 191 – 197 °C (a partir de metanol). o diastereómero mais polar se obteve com um rendimento de 70 mg (16%) como substância sólida branca com um ponto de fusão de 218 – 255 °C.

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1)
diastereómero apolar)

Se diluiu N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina,
(diastereómero apolar) (91 mg, 0.27 mmol) a temperatura de ebulição em
5 isopropanol (4 ml) e se mesclou com ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol) diluído em
isopropanol quente (1 ml). Logo, se precipitou um sedimento. Para completar a
precipitação, se refrigerou a mescla a 5 °C (refrigerador) e se deixou repousar
durante 2 horas a esta temperatura. o sedimento foi separado mediante um filtro e
logo dessecado. De este modo, se obteve o exemplo 256 com um rendimento de 81
10 mg (68%, ponto de fusão: 196 – 198 °C).

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1)
diastereómero polar

Se diluiu N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina,
(diastereómero polar) (64 mg, 0.19 mmol) a temperatura de ebulição em
15 isopropanol (4 ml) e se mesclou com ácido cítrico (52 mg, 0.27 mmol) diluído em
isopropanol quente (1 ml). Se retirou o solvente e se absorveu o resíduo em
metanol (10 ml). Logo, se mesclou a solução com água (3 ml) e o metanol se
evaporou em o vaporizador giratório. o sedimento assim obtido foi separado
mediante um filtro e logo dessecado. De este modo, se obteve o exemplo 257 com
20 um rendimento de 62 mg (75%, ponto de fusão: a partir de 168 °C).

Exemplo 258: (±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

Se diluiu a ketona (Ket-14) (880 mg, 3.58 mmol) e o indol (Ind-10) (470 mg, 3.58
mmol) em diclorometano absoluto (50 ml) e se mesclou com ácido
trifluorometanosulfônico (0.953 ml, 1.61 g, 10.74 mmol) e se agitou durante 18 horas
25 a temperatura ambiente. Logo se combinou a mescla com água (20 ml) e 1N de

soda cáustica (15 ml) e se agitou durante 1 hora. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 20 ml). As fases orgânicas foram purificadas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (1.24 g) que foi separado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (100 g): etilacetato / metanol 4: 1 (500 ml), metanol (600 ml)]. De este modo, se obteve o exemplo 258 como sustância sólida coloreada com um rendimento de 36% (426 mg).

Exemplo 259: N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina hidrobromuro, diastereómero apolar

Exemplo 260: N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

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

Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (393 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-15) (609 mg, 3 mmol) em diclorometano (25 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.4 ml, 4.5 mmol). Se agitou a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (20 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto obtido (±)-N-metil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina com um rendimento de 945 mg (99%) em forma de óleo amarelo que se utilizou na seguinte sem mais depuração.

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina hidrobromuro, diastereómero apolar (259) e N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereómero polar)

Se diluiu ($\pm$)-N-metil-N-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enil]amina (900 mg, 2.8 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 30 ml). Logo se adicionou de poucos à mescla pó de estanho (1.66 g, 14 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 20 minutos. Depois de concluir a adição, se agitou a mescla reativa durante 9 dias (em efeito, um tempo de reação basicamente mais corto foi suficiente) a temperatura ambiente. Se originou uma sustância transparente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou hasta dessecar em o vaporizador giratório. o resíduo remanente se basificou mediante a adição de 5N de NaOH (50 ml). A mescla líquida obtida foi extraída com etilacetato (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o produto bruto (1 g) se obteve em forma de composto a partir de a base e o hidrobromuro e pode separar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g); etilacetato (250 ml), metanol (250 ml)]. o produto mais apolar (259) se obteve em forma de hidrobromuro com um rendimento de 67 mg (6%) com um ponto de fusão: 288 – 298 °C. Se isolou o produto mais polar (N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina) em forma de base com um rendimento de 390 mg (39%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.80 (psd, 2H), 2.03 (pst, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.21 (s, 3H), 2.36 – 2.70 (m 4H [ressonância com 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, vrb, 2H), 11.10 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆), □ 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, 135.1, 139.1, 139.2 [br].

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina, citrato (1:1) diastereómero polar

Se diluiu N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexamina (diastereómero mais polar) (390 mg, 1.22 mmol) em isopropanol quente (250 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (234 mg, 1.22 mmol em 5 ml). A mescla reativa se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. A substância sólida precipitada foi extraída. Se obteve o exemplo 260 com um rendimento de 270 mg (43%, substância sólida branca) com um ponto de fusão a partir de 189 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ 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 [água entre eles], 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), □ 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, 129.0, 134.4, 135.0, 138.1.

Exemplo 261: 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 262: 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereómero polar

1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se suspendeu o exemplo 263 (450 mg, 1.3 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 15 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (1.8 g, 15 mmol) em o lapso de 10 minutos. Depois de concluir a adição, se agitou a mescla reativa durante 48 horas a temperatura ambiente, originando se uma solução transparente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o

produto bruto obtido (300 mg) pode purificar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (30 g); 1. etilacetato (150 ml), 2. metanol (150 ml)]. Se obteve 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) com um rendimento de 130 mg (29%). o diastereoisomero mais polar se isolou com um rendimento de 130 mg (29%).

1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1) diastereómero apolar (261)

Se diluiu 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero mais apolar) (120 mg, 0.34 mmol) em isopropanol quente (110 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (66 mg, 0.34 mmol em 3 ml). A mescla reativa se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. A sustância sólida precipitada foi extraída. Se obteve o exemplo 261 com um rendimento de 90 mg (59%, sustância sólida branca) com um ponto de fusão de 228 - 237 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$ ppm: 1.4 – 1.72 (m, 4H), 2.02 – 2.24 (m, 9H), 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, TA, DMSO- d_6), $\square$ ppm: 8.4, 29.9, 32.8, 34.9, 37.7, 59.1 (br), 72.09, 103.7, 110.6, 113.4 (d), 117.2, 117.8, 119.7, 122.7 (d), 135.1, 139.5, 142.1 (br), 162.0 (d), 172.2, 175.1.

1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1) diastereómero polar (262)

Se diluiu 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero mais polar) (120 mg, 0.34 mmol) em isopropanol quente (510 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (66 mg, 0.34 mmol em 3 ml).

A mescla reativa se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. A sustância

sólida precipitada foi extraída. Se obteve o exemplo 262 com um rendimento de 64 mg (42%) com um ponto de fusão de 276 - 285 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.45 (psq, 4H), 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), 7.14 (psd, 1H),
 5 7.27 – 7.43 (m, 2H), 7.46 – 7.69 (m, 3H), 10.38 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆), □ ppm: 8.3, 28.1, 30.9, 34.8, 37.3, 66.4 (br), 104.0, 110.5, 115.7 (d), 116.5 (d), 117.9, 119.9, 125.5, 128.6, 130.6 (d), 135.0, 138.1, 162.6 (d), um C_{ipso}, (n.b.)

Exemplo 263: (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-flúorfenil)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

10 Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (393 mg, 3 mmol) e a ketona (Ket-13) (705 mg, 3 mmol) em diclorometano (25 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.4 ml, 4.5 mmol). Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (20 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases
 15 orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto se obteve com um rendimento de 1 g (100%) em forma de óleo amarelo que se diluiu em metanol quente (10 ml). A mescla se levou a temperatura ambiente e para completar a cristalização se deixou repousar em o refrigerador durante 17
 20 horas. Mediante filtração, se separou o exemplo 263 com um rendimento de 480 mg (48%) em forma de sustância sólida amarelo caro com um ponto de fusão de 157 – 163 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.74 (pst, 1H), 2.05 – 2.15 (s sobre m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (m [entre DMSO-d₆], br.1H), 2.67 (psq, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.88 –
 25 7.10 (m, 3H), 7.18 – 7.42 (m, 5H), 10.56 (s, 1H).

Exemplo 264: 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero polar

Exemplo 265: 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero apolar

5 (±)-N-[1-benzil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]N,N-dimetiamina

Se diluiu 5-metoxiescatol (Ind-9) (806, mg, 5 mmol) com a ketona (Ket-3) (1.15 mg, 5 mmol) em diclorometano (40 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.65 ml, 7.5 mmol). Se agitou a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (20 ml) e se
10 agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto se obteve com um rendimento de 2 g (98%) em forma de óleo amarelo que se utilizou na seguinte reação sem mais depuração.

15 1-benzil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina

(diastereómero apolar e polar)

Se suspendeu (±)-N-[1-benzil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]N,N-dimetiamina (1.97 g, 5.26 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr, 30 ml). Logo, se mesclou com pó de estanho (3.12 g, 26.3 mmol) a temperatura ambiente
20 em o lapso de 30 minutos aos poucos. Depois de concluir a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 48 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (100 ml). A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (4 x
25 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas

com Na_2SO_4 e logo concentradas. o resíduo obtido (1.7 g) foi diluído em etilacetato (10 ml). Deixou-se a mescla em o refrigerador durante 2 horas para que se recristalize. Se separou 1-benzil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereoisomero apolar) mediante filtração como sustância sólida bege com um rendimento de 500 mg (25%). A leija madre foi concentrada e purificada mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (150 g): EtOAc (1000 ml)]. Se obteve o produto mais polar com um rendimento de 134 mg (7%) em forma de óleo marrom.

2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero polar (264)

A uma solução de 1-benzil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereoisomero mais polar) (130 mg, 0.345 mmol) em diclorometano seco (20 ml) se adicionou a temperatura ambiente, sempre agitando e com exclusão de umidade uma solução 1M de BBr_3 em diclorometano (1.03 ml, 1.03 mmol). Al cabo de 10 minutos, se precipitou um sedimento. Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla com uma solução saturada de NaHCO_3 (15 ml) e se agitou durante 48 horas. Se separou a fase orgânica e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todas as fases foram dessecadas com Na_2SO_4 e logo concentradas. Se obteve 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero polar) com um rendimento de 63 mg (50%).

Se diluiu 2-(4-benzil-4-(dimetilamino) ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero polar) (63 mg, 0.173 mmol) em isopropanol quente (10 ml) e se mesclou com uma solução isopropanolica de ácido cítrico (34 mg, 0.173 mmol em 2 ml). Se agitou a mescla durante 2 horas a temperatura ambiente. A sustância sólida banca foi

extraída. De este modo, se obteve o exemplo 264 com um rendimento de 55 mg (57%) com um ponto de fusão de 165 – 173 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.64 – 2.08 (m, 10H), 2.10 (s, 3H), 2.30 – 2.40 (m, 2H), 2.54 (dd, 8H), 2.62 – 2.90 (m, 3H), 3.24 (s, br, 1H), 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-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato (1:1), diastereómero apolar (265)

A uma solução de 1-benzil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) (437 mg, 1.16 mmol) em diclorometano seco (50 ml) se adicionou a temperatura ambiente, sempre agitando e com exclusão de umidade uma solução 1M de BBr₃ em diclorometano (3.48 ml, 3.48 mmol). Al cabo de 10 minutos, se precipitou um sedimento. Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla com uma solução saturada de NaHCO₃ (20 ml) e se agitou durante 48 horas. Se separou a fase orgânica e se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todas as fases foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. Se obteve 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol (diastereómero apolar) com um rendimento de 291 mg (69%).

Se diluiu N-[1-benzil-4-(5-hidroxi-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-N,N-dimetiamina (diastereoisomero mais apolar) (291 mg, 0.8 mmol) em isopropanol quente (30 ml) e se mesclou com uma solução isopropanolica de ácido cítrico (154 mg, 0.8 mmol em 2 ml). Se agitou a mescla durante 2 horas a temperatura ambiente. A sustância sólida banca foi extraída. De este modo, se obteve o exemplo 265 com um rendimento de 300 mg (67%) com um ponto de fusão de 224 – 239 °C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ 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, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.19 – 7.38 (m, 5H), 8.82 (s, br, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.20 – 11.80 (s, vbr, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, TA, DMSO-d₆) □ 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, 130.8, 137.7, 139.9, 150.0, 171.4, 176.3.

Exemplo 266: 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, citrato (1:1), diastereómero apolar

Exemplo 267: 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-il)etil)-1H-indol (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 253 (228 mg, 0.533 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 10 ml). Logo se adicionou de a poucos pó de estanho (0.633 g, 5.33 mmol) a temperatura ambiente, em o lapso de 40 minutos. Depois de concluída a adição, se agitou a mescla reativa durante 20 minutos mais. Se diluiu a mescla com diclorometano (100 ml). Posteriormente, se adicionou lentamente 5N de uma solução de NaOH (60 ml) sob congelamento de tal modo que a temperatura nunca sobrepassou de 25 °C. Se agitou a mescla durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄, filtradas e logo concentradas. Os componentes líquidos foram completamente retirados ao vácuo. Obteve-se um óleo (230 mg). Depois de a purificação cromatográfica de a mescla [gel de sílice 60 (20 g); etilacetato / metanol 10:1 (550 ml), etilacetato / metanol 1:1 (500 ml), metanol (800 ml)] se obteve 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol

(diastereoisomero mais apolar) (160 mg, substância sólida branca, 46%, ponto de fusão 176 – 179 °C) e o diastereoisomero mais polar (46 mg, 20%, ponto de fusão: 165 – 175 °C) em forma de substância sólida coloreada.

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol citrato (1:1)

5 diastereómero apolar (266)

Se diluiu 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol (diastereoisomero mais apolar) (80 mg, 0.186 mmol) em diclorometano (1 ml) e se mesclou com ácido cítrico (40 mg, 0.208 mmol), diluído em etilacetato (6 ml). Durante a adição do ácido, se precipitou um sedimento. Logo, se agitou a mescla
10 durante 2 horas a 23 °C e se filtrou. o sedimento foi enxaguado com etilacetato (2 x 0.5 ml). De este modo, se obteve o exemplo 266 com um rendimento de 94% (109 mg) com um ponto de fusão de 132 – 139 °C em forma de substância sólida branca.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 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),
15 2.71 – 2.93 (m, 4H), 2.93 – 3.01 (m, 2H), 3.01 – 3.13 (m, 2H), 3.16 – 3.62 (m, 4H), 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) □ 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, 129.3,
20 137.3, 140.2, 149.2, 154.8, 175.2, 179.4.

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol citrato (1:1)

diastereómero apolar (267)

Se diluiu 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol (diastereoisomero mais polar) (44 mg, 0.102 mmol) em diclorometano (0.5 ml) e se
25 mesclou com ácido cítrico (22 mg, 0.114 mmol), diluído em etilacetato (4 ml).

Durante a adição do ácido, se precipitou um sedimento. Logo, se agitou a mescla durante 2 horas a 23 °C e se filtrou. o sedimento foi enxaguado com etilacetato (2 x 0.5 ml). De este modo, se obteve o exemplo 267 com um rendimento de 93% (59 mg) com um ponto de fusão de 105 – 112 °C em forma de sustância sólida coloreada.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) □ ppm: 1.04 (t, J = 7.05, Hz, 3H), 1.28 – 1.59 (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, 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)

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) □ 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, 67.1, 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.

Exemplo 268: (±)-2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

Se diluiu o indol (Ind-10) (525 mg, 4 mmol) com a ketona (Ket-16) (917 mg, 4 mmol) em diclorometano (80 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.54 ml, 6 mmol). Agitou-se a mescla durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 5N de NaOH (40 ml) e se agitou durante 20 minutos a temperatura ambiente. Depois de separar as fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (2 x 30 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto se depurou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (50 g), metanol (500)]. Assim mesmo, se obteve a ketona educto (aprox. 40%). Se obteve 730 mg (53%) de composto olefina ketona que se utilizou n seguinte reação sem mais depuração.

2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1): diastereómero mais polar

Se diluiu a olefina assim isolada (730 mg, 2.11 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 20 ml). Logo se adicionou de a poucos pó de estanho (2.5 g, 21 mmol) a temperatura ambiente no lapso de 40 minutos. Depois de concluída a adição, a mescla reativa se seguiu agitando durante 16 horas mais, originando se uma solução transparente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se levou ao vaporizador giratório hasta secar se. Se basificou o resíduo remanente mediante a adição de 5 N de NaOH. A mescla líquida obtida se extraiu com diclorometano (4 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o produto bruto (0.6 g) pode depurar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (50 g), metanol (500 ml)]. De este modo, se obteve o produto mais apolar com um rendimento de 220 mg (30%). o produto mais polar se obteve com um rendimento de 165 mg (22%).

Para preparar o citrato, se mesclou o diastereómero mais polar assim obtido (165 mg, 0.48 mmol) em metanol quente (100 ml) e o ácido cítrico (185 mg, 0.96 mmol). A solução transparente se deixou repousar a 16 horas a 4° C. o citrato banco precipitado foi extraído e dessecado. Se obteve o citrato (Exemplo 268) com um rendimento de 180 mg (67%) com um ponto de fusão de 150 – 155 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ 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 - 7.21 (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).

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 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, 134.1, 135.0, 138.5, 171.3, 176.8.

Exemplo 269: 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1):
5 diastereómero mais apolar

Para preparar o citrato, se diluiu o diastereómero mais apolar obtido com o exemplo 268 (220 mg, 0.63 mmol) em metanol quente (150 ml) e o ácido cítrico (243 mg, 1.26 mmol). A solução transparente se deixou repousar a 16 horas a 4 °C. o citrato
10 banco precipitado foi extraído e dessecado. Se obteve o citrato (Exemplo 269) com um rendimento de 183 mg (54%) com um ponto de fusão de 165 – 167 °C.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 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), (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).

15 ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) $\square$ ppm: 8.4, 15.3, 27.1, 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, 127.9, 128.7, 135.1, 139.5, 171.2, 175.5.

Exemplo 270: ($\pm$)-2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil-1H-indol

20 Se diluiu o indol (Ind-14) (667 mg, 3 mmol) com a ketona (Ket-16) (688 mg, 3 mmol) em diclorometano (45 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.613 ml, 6.9 mmol). Agitou-se a mescla durante 64 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (30 ml) e metanol (10 ml). A mescla se seguiu agitando durante 60 minutos mais. Depois de separar as
25 fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 10 ml). Todos os

extratos orgânicos foram dessecados com Na_2SO_4 e logo concentrados. o produto bruto obtido se depurou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (90 g), etilacetato / metanol 5:1 (1800), etilacetato / metanol 2:1 (600 ml)]. Obteve-se a olefina como sustância sólida coloreada (315 mg, 24%, ponto de fusão: 213 – 219 °C).

2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil-1H-indol cloridrato: diastereómero mais polar

Se suspendeu a olefina assim obtida (288 mg, 0.66 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 10 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho (797 mg, 6.6 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos. Depois de concluir a adição, se agitou a mescla reativa durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (75 ml) e se mesclou com diclorometano (70 ml). Esta mescla se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e a fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e logo concentradas. o produto bruto obtido (196 mg) pode purificar se mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (20 g); metanol (150 ml)]. Se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 100 mg (35%). o diastereoisomero mais polar assim obtido (36 mg, 0.08 mmol) se diluiu em diclorometano (50 ml). A temperatura ambiente, se pipetou Me_3SiCl (20 μl , 0.16 mmol) e se agitou durante 1 hora. Em vista de que a sustância sólida precipitada era higroscópica, se extraiu o solvente em o vaporizador giratório. O cloridrato mais polar (Exemplo 270) (39 mg, ponto de fusão 250 – 254 °C, rendimento 100%) se obteve em forma de sustância ativa branca.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 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), 2.68 – 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).

Exemplo 271: -(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil-1H-indol cloridrato: diastereómero mais apolar

Se diluiu o diastereómero mais apolar preparado segundo o exemplo 270 (100 mg, 0.23 mmol) em diclorometano (150 ml). A temperatura ambiente se pipetou Me₃SiCl (50 µl, 0.4 mmol) e se agitou durante 1 hora. Visto que a substância sólida precipitada foi higroscópica, se extraiu o solvente em o vaporizador giratório. O cloridrato mais apolar (Exemplo 271) (108 mg, ponto de fusão: 242 – 245 °C, rendimento 100%) foi uma substância sólida branca.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 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 – 10.68 (m, 1H), 11.29 (s, 1H).

Exemplo 272: (±)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol

Se diluiu a cetona (Ket-17) (880 mg, 3.58 mmol) e o indol (Ind-10) (470 mg, 3.58 mmol) em diclorometano absoluto (50 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.953 ml, 1.61 g, 10.74 mmol) e se agitou durante 18 horas a temperatura ambiente. Logo se combinou a mescla com água (20 ml) e 1N de soda cáustica (15 ml) e se agitou durante 1 hora. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 20 ml). As fases orgânicas foram purificadas, enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo foi um óleo marrom (1.24 g) que foi separado mediante

cromatografia [gel de sílice 60 (100 g): etilacetato / metanol 4: 1 (500 ml), metanol (600 ml)]. De este modo, se obteve a olefina como substância sólida coloreada com um rendimento de 36% (426 mg). No pode determinar se o ponto de fusão.

2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (1:1): diastereómero
5 mais polar

Variante 1:

Se diluiu a olefina asó obtida (211 mg, 0.627 mmol) em metanol (30 ml) e se mesclou com paládio ao carbono (5%, 50 mg). A mescla reativa foi hidratada durante 3.5 horas a uma pressão de 3 bar. o catalisador foi separado a través de
10 celite e o filtrado concentrado. o resíduo (200 mg, óleo marrom caro) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g): Etilacetato / metanol 10:1 (200 ml), etilacetato / metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. Se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 10% (20 mg) e o diastereoisomero mais polar com um rendimento de 67% (143 mg). Ambos diastereoisomeros apareceram em a
15 cromatografia em forma de sais incolor.

Variante 2:

Se diluiu a olefina assim obtida (180 mg, 0.535 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 10 ml) no lapso de 1 hora a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a poucos pó de estanho (64 mg, 0.535 mmol) no lapso de 10 minutos a
20 temperatura ambiente. Depois de concluída a adição de a mescla reativa, se seguiu agitando 30 minutos mais. Sob congelamento se combinou a mescla com água (20 ml) e se agitou a temperatura ambiente. o resíduo coloreado precipitado foi absorvido, enxaguado com água (4 x 5 ml) e enxaguado com diclorometano (2 x 5 ml). O bromo hidrato de a mescla de diastereoisomeros se obteve com um
25 rendimento de 69 % (155 mg). Se absorveu a sal numa mescla de diclorometano

(30 ml), água (20 ml) e 1N de soda cáustica (2 ml) e se agitou durante 30 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas foram reunidas, dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo (107 mg, óleo coloreado) foi retirado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g); etilacetato / metanol 10:1 (200 ml), etilacetato / metanol; 4:1 (200 ml)]. De este modo, se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 31% (56 mg) e o diastereoisómero mais polar com um rendimento de 17% (31 mg). Ambos diastereoisómeros apareceram em a cromatografia como sais incolor.

O diastereómero mais polar assim obtido (105 mg, 0.29 mmol) se diluiu em etanol (5 ml) e se mesclou com uma solução etanólica de ácido cítrico (63 mg, 0.326 mmol). Depois de um tempo de reação de 16 horas a temperatura ambiente, se separou o citrato (Exemplo 272) em forma de sustância sólida incolor mediante filtração e se enxaguou com dietiléter (2 x 2 ml). Se obteve a sal com um rendimento de 51% (80 mg) com um ponto de fusão de 239 – 240 °C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 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).

Exemplo 273: 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(5-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pent-1-inil)ciclohexanol

Sob uma atmosfera de argón se diluiu 2-(4-pentiniloxi)tetrahidro-2H-piran (2394 mg, 13.81 mmol, 17%) em tetrahidrofurano absoluto (50 ml) e se esfriou a solução a -78 °C. Logo, se pipetou lentamente uma solução de lítiodiisopropiamida (17.95 mmol, 9.9 ml, 1.8 M). Depois de concluída a adição, se esquentou provisional mente a solução roxa a temperatura ambiente (15 min.) voltando se á solução mais cara. Se

diluiu a ketona (Ket-10) (3000 mg, 13.81 mmol) em tetrahidrofurano (15 ml) e se pipetou lentamente a -78 °C para a formação de lítio orgânico elaborado in situ. Al cabo de 10 minutos, se retirou o congelamento e se agitou a solução marrom caro durante 17 horas. Para recondicionar a mescla reativa, se adicionou sob congelamento uma solução saturada de cloruro de amônio (50 ml, originando se uma substância sólida branca que foi dissolvida com um pouco de água (10 ml). As fases foram separadas e a fase líquida se extraiu com dietiléter (3 x 50 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e os componentes líquidos totalmente retirados ao vácuo. Se obteve um óleo marrom avermelhado que foi purificado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (200 g); ciclohexano / etilacetato 5:1 (100 ml), cloroformo / etanol; 19:1 (1000 ml)]. De este modo, se obteve o álcool desejado com um rendimento de 50% (2643 mg, 6.86 mmol) em forma de pasta marrom avermelhada.

4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(3-(3-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)-1H-pirrolo[2,3,b]piridin-2-il)ciclohexanol

Se diluiu 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(5-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pent-1-inil)ciclohexanol (700 mg, 1.82 mmol), 2-amino-3-eodopiridina (363 mg, 1.65 mmol), cloruro de lítio (74 mg, 1.73 mmol) e carbonato de sódio (525 mg, 4.95 mmol) em dimetilformamida (20 ml) sob uma atmosfera de argón. Logo, se circulou a solução com argón durante 10 minutos e se adicionou o catalisador ([Pd(dppf)Cl₂ x CH₂Cl₂], 135 mg, 0.17 mmol). A mescla reativa se esquentou durante 3 horas a 105 °C (temperatura do banho de óleo). A cromatografia de capa delgada mostrou que as substâncias de partida haviam consumido. Se adicionou a mescla reativa negra esfriada a temperatura ambiente água (50 ml, agitando 10 minutos), diclorometano (50 ml) e uma solução saturada de cloruro de sódio (80 ml para uma melhor

separação de fases). As fases foram separadas e a fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (20 ml) e uma solução saturada de cloreto de sódio (3 x 20 ml), dessecadas com sulfato de sódio e filtradas. Os componentes líquidos foram totalmente extraídos ao vácuo. o resíduo se separou mediante cromatografia (gel de sílice 60 (200 g), cloroformo / etanol 19:1 (500 ml), 9:1 (500 ml); 4:1, (500 ml), metanol (1000 ml)]. Pode obter se um diastereoisomero de álcool (4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(3-(3-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil)-1H-pirrolol[2,3,b]piridin-2-il)ciclohexanol) (Ponto de fusão: 238 °C), com um rendimento de 28% (221 mg, 0.46 mmol) em forma de pó banco.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)propan-1-ol

Se diluiu o álcool assim obtido (662 mg, 1.39 mmol) em ácido metanosulfônico (45 ml) e se adicionou P_4O_{10} (aprox. 2 g). Agitou-se a mescla reativa avermelhada durante 3 horas a 73 °C (temperatura do banho de óleo). A cor da mescla reativa no havia cambiado. Se adicionou a solução reativa sob congelamento 5N de uma solução de hidróxido de sódio (130 ml), água (70 ml) e diclorometano (40 ml) e se agitou durante 10 minutos. Logo, se separaram as fases. A fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e filtradas. Os componentes líquidos foram totalmente extraídos ao vácuo. Ficou uma espuma alaranjada (478 mg). o resíduo se mesclou com dietiléter (10 ml), se levou a banho ultra sônico durante 5 minutos, se retirou a fase etérea e se dessecou ao vácuo o resíduo remanente. Pode obter se a olefina desejada com um rendimento de 74% (386 mg, 1.03 mmol) em forma de pó amarelo.

3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)propan-1-ol, citrato (1:1): um de dois diastereoisômeros possíveis

A uma suspensão de a olefina assim obtida (341 mg, 0.91 mmol) em HBr / ácido acético glacial (20 ml, 35%) se adicionou estanho (1430 mg, 12.05 mmol) em o lapso de 60 minutos (desenvolvimento de gás). Agitou-se durante 20 horas a temperatura ambiente. A mescla reativa se tornou de cor marrom claro. Se evaporou ao vácuo a mescla reativa hasta secar se e o resíduo marrom claro se mesclou com 5N de uma solução de hidróxido de sódio (20 ml). A mescla foi filtrada e o resíduo obtido diluído em metanol (5 ml) e re combinado com a fase orgânica. A fase líquida foi separada e extraída com diclorometano (2 x 20 ml). As fases orgânicas foram re combinadas, dessecadas com sulfato de sódio e logo concentradas ao vácuo a aprox. 5 ml. De a solução se precipitou durante a noite uma substância amarela cristalina. A substância sólida foi retirada mediante um filtro. o filtrado amarelo foi completamente evaporado (706 mg) e separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (200 g), cloroformo / etanol 19:1 (500 ml), 9:1 (1000 ml), 4:1 (1000 ml), metanol (500 ml)]. Pode obter se o diastereoisômero de álcool desejado com um rendimento de 24% (83 mg, 0.22 mmol) em forma de pó amarelo.

Se diluiu o álcool assim obtido (76 mg, 0.20 mmol) em etanol (5 ml) e se esquentou a solução amarela pálida pouco clara sob temperatura de ebulição . Se adicionou ácido cítrico (39 mg, 0.20 mmol) e se agitou a mescla reativa durante 30 minutos sob temperatura de ebulição . A solução se esfriou a 5 °C e se deixou repousar 16 horas em o refrigerador. Precipitou-se um sedimento incolor. A solução excedente foi retirada e o resíduo dessecado ao vácuo. Pode isolar se 67 mg (0.12 mmol, 59%) do composto objetivo (ponto de fusão: 220 – 223 °C).

¹H-NMR (400 MHz, TA, DMSO-d₆): □ ppp: 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 (psd, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 11.22 (s 1H), aparte de 1.5 – 4.5 (muito br).

5 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 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.

Exemplo 274: 1-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)-3-(metilamino)propan-2-ol, citrato (1:1): diastereomer mais polar

10 A uma suspensão do epóxido mais polar (220 mg, 0.57 mmol) em etanol (15 ml) se adicionou metiamina (49 mg, 1.59 mmol, 2M de tetrahidrofurano, 0.79 ml) a temperatura ambiente. Devido a que no se observou nenhuma reação a temperatura ambiente, se agitou a mescla reativa durante 5 horas a 59 °C (temperatura do banho de óleo). Logo, se concentrou ao vácuo a mescla reativa a

15 aprox. 5 ml. Se precipitou uma substância sólida incolor. Adicionou-se dietiléter (3 ml). Se armazenou a mescla durante 3 dias a 0 °C. Se decantou a solução excedente. o produto polar pode obter se quantitativamente (234 mg, 0.57 mmol). Se diluiu o aminoálcool polar assim obtido (298 mg, 0.71 mmol) em etanol fervendo (15 ml). Logo se adicionou ácido cítrico (150 mg, 0.78 mmol). A solução

20 transparente se agitou durante 3 horas sob temperatura de ebulição. A mescla reativa se esfriou a temperatura ambiente e se deixou repousar 24 horas a esta temperatura. Se precipitou um sedimento micro cristalino incolor que foi filtrado e enxaguado com etanol. Pode obter se o produto desejado (Exemplo 274) como substância sólida incolor (Ponto de fusão: 173 – 180 °C) com um rendimento de 60 %

25 (260 mg, 0.43 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TA, DMSO-d_6): δ ppm: 150 – 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), 7.23 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (pst., 1H), 7.50 (pst, 2H), 8.00 – 11.00 (s, br, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6) 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, 128.4, 128.8, 129.1, 133.4, 135.3, 139.5, 171.6, 177.1.

Exemplo 275: ($\pm$)-1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil) uréia

Se diluiu o indol (Ind-100) (820 mg, 2.8 mmol) e a ketona (Ket-10) (608 mg, 2.8 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.00 ml, 11.2 mmol). A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (50 ml) e CH_2Cl_2 (20 ml) se seguiu agitando durante 1 hora até que se dissolveu o óleo. As fases foram separadas, a fase líquida se extraiu três vezes com CH_2Cl_2 e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo restante foi purificado mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e CHCl_3 /MeOH (9:1 – 1:1). Rendimento: 647 mg (47%)

1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) uréia Citrato (1:1): diastereómero mais apolar

A uma solução de a olefina assim obtida (871 mg, 1.77 mmol) em HBr / ácido acético glacial (35 ml) se adicionou estanho (2.27 g) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. Se combinou a mescla reativa com etanol, se concentrou hasta secar se e o resíduo se mesclou com 5N de NaOH (100 ml) e diclorometano (150 ml). As fases foram separadas e a fase líquida foi três

vezes extraída com CH_2Cl_2 . Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e logo concentradas ao vácuo. o resíduo remanente foi separado mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1 – 4:1 – 1:1). Segundo NMR, ambos diastereómeros apareceram
 5 como sais. Pelo tanto, foram mesclados com 1N de NaOH (10 ml) e extraídos sete vezes com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo.

Rendimento: 126 mg (14%), diastereómero apolar

(189 mg) (22%), diastereómero polar.

10 Citrato apolar:

O diastereómero mais apolar assim obtido (108 mg, 0.22 mmol) se diluiu em etanol (10 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico (42 mg, 0.22 mmol) em etanol (0.5 ml). Devido a que no precipitou nenhum sedimento, se concentrou ao vácuo a solução à metade e se deixou repousar no refrigerador toda a noite. o
 15 sedimento precipitado foi extraído e enxaguado com éter. *Rendimento:* 85 mg (57%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 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), 7.12 – 7.49 (12H, m), 10.62 (1H, s),
 20 11.10 (4H, bs).

Exemplo 276: 1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) uréia Citrato (1:1): diastereómero mais polar

Citrato polar:

O diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 275 (175 mg, 0.35 mmol) se
 25 diluiu em quente em etanol (5 ml) e se mesclou com uma solução de ácido cítrico

(68 mg, 0.35 mmol) em etanol (0.5 ml). Devido a que no precipitou nenhum sedimento, se concentrou ao vácuo a solução à metade e se deixou repousar no refrigerador toda a noite. o sedimento precipitado foi extraído e enxaguado com éter. Rendimento: 108 mg (44%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\square$ ppm: 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).

Exemplo 277: ($\pm$)-1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil
10 uréia, citrato

Se diluiu o indol (Ind-101) (600 mg, 2.15 mmol) e a ketona (Ket-10) (467 mg, 2.15 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.76 ml, 8.6 mmol). A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição
15 de 1N de NaOH (40 ml) e CH_2Cl_2 (30 ml) se seguiu agitando durante 2 horas hasta que se dissolveu o óleo. As fases foram separadas, a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (10 ml), dessecadas com Na_2SO_4 e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de
20 sílice e CHCl_3 /MeOH (9:1). Rendimento: 927 mg (90%)

1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil uréia, citrato (1:1), diastereómero mais apolar

A uma suspensão de a olefina assim obtida (638 mg, 1.33 mmol) em HBr / ácido acético glacial (25 ml) se adicionou estanho (1.50 g) no lapso de 20 minutos e se
25 agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol

e a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (75 ml) e cloroformo (175 ml). Al cabo de 2 horas, se separaram as fases, e a fase líquida se extraiu com CHCl_3 (3 x 100 ml), todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (30 ml), dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo.

5 o resíduo remanente foi separado mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1 – 4:1 – 1:1) Ambos diastereómeros apareceram em NMR como sais. o diastereómero apolar se mesclou com 1 N de NaOH (10 ml) e se extraiu sete vezes com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram dessecadas (Na_2SO_4) e concentradas ao vácuo. Se obteve 28 mg de uma sustância
10 sólida no cristalina que foi posteriormente analisada. A fase líquida foi mesclada com éter acético (40 ml) pero as fases no se separaram finalmente. Al concentrar ao vácuo, se precipitou o diastereómero apolar como sustância sólida banca que foi extraída, enxaguada com água e dessecada ao vácuo. Se mesclou o diastereómero polar com 1N de NaOH (10 ml) e se extraiu com CHCl_3 (4 x 20 ml). A fase orgânica
15 foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo.

Rendimento: 62 mg (10%), diastereómero apolar

261 mg (41%), diastereómero polar.

Citrato apolar:

O diastereómero mais apolar assim obtido (61 mg, 0.13 mmol) se diluiu em quente
20 em uma mescla de etanol (10 ml) e metanol (2 ml), se mesclou com ácido cítrico (24 mg, 0.13 mmol) e se seguiu esquentando. Devido a que com a adição de ácido cítrico pode melhorar se notavelmente a solubilidade de a sustância, se retirou ao vácuo o solvente hasta que a solução se pouco clara. Extraui-se o sedimento que se precipitou depois de repousar em o refrigerador e se enxaguou com éter.

25 *Rendimento:* 51 mg (60%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.44 – 1.53 (2H, m), 1.64 – 1.68 (2H, m), 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).

Exemplo 278: 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil uréia, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Citrato polar

O diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 277 (236 mg, 0.49 mmol) se diluiu em quente em etanol (5 ml) e se mesclou com ácido cítrico (94 mg, 0.49 mmol). A solução seguiu sendo esquentada por breve tempo. Devido a que no precipitou nenhum sedimento, se concentrou ao vácuo a solução à metade e se deixou repousar em o refrigerador toda a noite. o sedimento precipitado foi extraído e enxaguado com éter. Rendimento: 71 mg (21%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Exemplo 279: ($\pm$)-1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil) uréia

Se diluiu o indol (Ind-102) (1.21 g, 4.5 mmol) e a ketona (Ket-10) (968 mg, 4.5 mmol) em diclorometano absoluto (50 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (1.58 ml, 17.8 mmol). A mescla se agitou durante 3 dias a temperatura ambiente, precipitando se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (80 ml) e CH_2Cl_2 (120 ml) se seguiu agitando durante 3 horas hasta que se dissolveu o óleo. As fases foram separadas, a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 (3 x 80 ml) e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água,

dessecadas com Na_2SO_4 e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e CHCl_3 / MeOH (9:1 – 1:1). Rendimento: 1.39 (66%)

1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) uréia, citrato
5 (1:1), diastereómero mais apolar

A uma solução de a olefina assim obtida (1.37 g, 2.91 mmol) em HBr / ácido acético glacial (50 ml) se adicionou estanho (3.28 g) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol e a mescla reativa se concentrou hasta secar se. o resíduo se diluiu em 5N de NaOH
10 (80 ml) e diclorometano (170 ml). Se separaram as fases, a fase líquida se extraiu com CH_2Cl_2 (3 x 80 ml), todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (20 ml), dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente foi separado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e CHCl_3 / MeOH (20:1 – 9:1 – 4:1 – 1:1) Ambos diastereómeros apareceram em NMR como
15 sais e também foram mesclados com 1N de NaOH (10 ml) e extraídos site vezes com CHCl_3 . As fases orgânicas foram dessecadas (Na_2SO_4) e concentradas a vácuo.

Rendimento: 125 mg (9%), diastereómero apolar

293 mg (21%), diastereómero polar.

20 Citrato apolar:

O diastereómero mais apolar assim obtido (109 mg, 0.23 mmol) se diluiu em quente em etanol (10 ml) e metanol (5 ml), se mesclou com ácido cítrico (44 mg, 0.23 mmol) e se esquentou brevemente a temperatura de ebulição . Devido a que no se precipitou nenhum sedimento, se concentrou ao vácuo a solução à metade e se

deixou repousar em o refrigerador. Extraíu-se o sedimento precipitado e se enxaguou com éter. Rendimento: 95 mg (62%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.20 – 1.28 (2H, m), 1.43 – 1.57 (2H, m), 1.43 – 1.57 (4H, m), 2.14 – 2.17 (2H, m), 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).

Exemplo 280: 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) uréia, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Citrato polar

O diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 279 (274 mg, 0.58 mmol) se diluiu em quente em etanol (5 ml) e metanol (2 ml); se mesclou com ácido cítrico (111 mg, 0.58 mmol). A solução seguiu sendo esquentada a temperatura de ebulição por breve tempo. Devido a que no precipitou nenhum sedimento, se concentrou ao vácuo a solução à metade e se deixou repousar em o refrigerador. o sedimento precipitado foi extraído e enxaguado com éter. Rendimento: 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), 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).

Exemplo 281: N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil) ciclopentano sulfonamida

Se diluiu o indol (Ind-103) (736 mg, 2.5 mmol) e a ketona (Ket-10) (547 mg, 2.5 mmol) em diclorometano absoluto (30 ml) e se mesclou rapidamente com ácido trifluorometanosulfônico (0.89 ml, 10.1 mmol). A mescla se agitou durante 3 dias a

temperatura ambiente, precipitando-se um óleo marrom escuro. Depois de a adição de 1N de NaOH (40 ml) e CH₂Cl₂ (30 ml) se seguiu agitando durante 2 horas hasta que se dissolveu o óleo. As fases foram separadas, a fase líquida se extraiu com CH₂Cl₂ (3 x 40 ml) e todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (10 ml),
 5 dessecadas com Na₂SO₄ e a solução foi concentrada ao vácuo. o resíduo remanente foi purificado mediante cromatografia instantânea com 100 g de gel de sílice e CHCl₃ / MeOH (9:1). Rendimento: 1.04 (84%)

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

10 A uma solução de a olefina assim obtida (464 mg, 0.94 mmol) em HBr / ácido acético glacial (20 ml) se adicionou estanho (1.07 g) em o lapso de 20 minutos e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol e a mescla reativa se concentrou hasta secar-se. o resíduo se diluiu em 5N de NaOH (50 ml) e diclorometano (150 ml). Se separaram as fases, a fase líquida se
 15 extraiu com CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente foi separado mediante cromatografia instantânea com 25 g de gel de sílice e CHCl₃ / MeOH (100:1 – 1:1) Ambos diastereómeros apareceram em NMR como sais e pelo tanto também foram mesclados com 1N de NaOH (10 ml) e extraídos sete vezes
 20 com CHCl₃. As fases orgânicas foram dessecadas (Na₂SO₄) e concentradas ao vácuo.

Rendimento: 177 mg (38%), diastereómero apolar

203 mg (44%), diastereómero polar.

Citrato apolar:

O diastereómero mais apolar assim obtido (155 mg, 0.31 mmol) se diluiu em quente en uma mescla de etanol (5 ml) e metanol (15 ml), se mesclou com ácido cítrico (60 mg, 0.31 mmol) e se seguiu esquentando. o sedimento precipitado depois de deixar repousar em o refrigerador foi extraído e enxaguado com éter. Rendimento: 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), 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).

Exemplo 282: N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentano sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Citrato polar

O diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 281 (176 mg, 0.36 mmol) se diluiu em quente em etanol (5 ml) e metanol (15 ml); se mesclou com ácido cítrico (68 mg, 0.36 mmol). A solução seguiu sendo esquentada temperatura de ebulição por breve tempo e se levou ao refrigerador. Devido a que não precipitou nenhum sedimento, se concentrou a solução à metade e se deixou repousar no refrigerador toda a noite. o sedimento precipitado foi extraído e enxaguado com éter. Rendimento: 630 mg (26%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.42 – 1.68 (6H, 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 (2H, m), 7.35 – 7.62 (6H, m), 10.42 (1H, s), 11.10 (4H, bs).

Exemplo 283: N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)benzeno sulfonamida

Sob atmosfera de argón, se diluiu a ketona (Ket-10) (1.33 g, 6.15 mmol) junto com o indol (Ind-104), (1.85 g, 6.15 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml). Logo, se adicionou rapidamente ácido trifluorometanosulfónico (1.07 ml, 12.3 mmol) e se agitou a mescla durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se basificou a mescla 1N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. As fases orgânicas foram separadas e a fase líquida se extraiu com diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo se mesclou com CHCl₃ / MeOH (9:1, 10 ml), precipitando se uma sustância sólida indissolúvel que foi extraída e dessecada ao vácuo. *Rendimento: 1.14 g (37%)*

N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benzeno sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se diluiu a olefina assim obtida (1.14 g, 2.22 mmol) em HBr / ácido acético glacial (55 ml). No lapso de 30 minutos se adicionou estanho (2.64 g / 2.28 mmol) e se agitou durante 4 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente (pero realmente 20 minutos). Logo, a mescla se concentrou hasta secar se, se diluiu com 5N de NaOH e diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente foi depurado mediante cromatografia instantânea EE / EtOH (2:1)

Rendimento: 45 mg (4%) apolar

285 mg (25%) polar.

Citrato polar

O diastereómero mais polar assim isolado (280 mg, 0.558 mmol) se diluiu em etanol quente (5 ml). Diluiu-se e adicionou ácido cítrico (106 mg, 0.558 mmol) em etanol

quente (1 ml). A mescla foi esfriada a temperatura ambiente precipitando-se um sedimento. Este sedimento foi extraído e dessecado ao vácuo. Rendimento: 154 mg (40%); ponto de fusão: 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).

Exemplo 284: (±)-N-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida

Se diluiu a cetona (Ket-10) (975 mg, 4.5 mmol) e o indol (Ind-105) (1.38 g, 4.5 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) sob atmosfera de argônio. Logo, se adicionou rapidamente ácido trifluorometanosulfônico (781 µl, 9.0 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se basificou a mescla com 1N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo. o resíduo se depurou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (15:1, 1:1, MeOH + TEA ao 1%).

Rendimento: 1.26 g (55%)

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

Se diluiu a olefina assim isolada (1.26 g, 2.49 mmol) em HBr / ácido acético glacial (50 ml). No lapso de 30 minutos se adicionou estanho (2.88 g / 2.49 mmol) e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol e se agitou durante 10 minutos a temperatura ambiente. Logo, a mescla se

concentrou ao vácuo hasta secar se, se mesclou com 5N de NaOH e se extraiu diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente foi depurado mediante cromatografia instantânea CHCl₃ / MeOH (20:1, 4:1, MeOH + TEA ao 1%).

5 *Rendimento:* 268 mg (22%) diastereómero apolar

262 mg (25%) diastereómero polar.

Citrato apolar

O diastereómero mais apolar assim obtido (268 mg, 0.528 mmol) se diluiu em etanol quente (15 ml) e metanol (15 ml). Se diluiu e adicionou ácido cítrico (101 mg, 0.528
10 mmol) em etanol quente (1 ml). A mescla se esfriou a temperatura ambiente, precipitando se o sedimento. o sedimento foi extraído e dessecado ao vácuo.
Rendimento: 232 mg (62%); Ponto de fusão: 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 -
2.72 (4H, m), 2.80 – 2.97 (7H, m), 6.88 – 7.00 (2H, m), 7.13 – 7.15 (1H, m), 7.29 –
15 7.45 (7H, m), 7.55 – 7.56 (1H, m), 7.87 – 7.95 (2H, m), 10.65 (1H, s), 11.10 (4H, bs).

Exemplo 285: N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofen-2-sulfonamida, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Citrato polar

O diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 284 (262 mg, 0.516 mmol) se
20 diluiu em etanol quente (15 ml) e metanol (5 ml); se diluiu e adicionou ácido cítrico (98 mg, 0.516 mmol) em etanol quente (1 ml). A solução se esfriou a temperatura ambiente, precipitando se um sedimento. o sedimento foi extraído e dessecado ao vácuo

Rendimento: 229 mg (63%); Ponto de fusão: 143 – 145 °C

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), 11.10 (4H, bs).

Exemplo 286: (±)-N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida

Se diluiu a ketona (Ket-10) (392 mg, 1.81 mmol) e o indol (Ind-1065) (482 mg, 1.81 mmol) em diclorometano absoluto (40 ml) sob atmosfera de argón. Logo, se adicionou rapidamente ácido trifluorometanosulfónico (471 µl, 5.43 mmol) e se agitou durante 16 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar, se basificou a mescla com 1N de NaOH e se seguiu agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A fase orgânica se dessecou com Na₂SO₄ e se concentrou ao vácuo. o resíduo se depurou mediante cromatografia instantânea com CHCl₃ / MeOH (20:1, 1:1, MeOH).

Rendimento: 277 mg (33%)

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

Se diluiu a olefina assim isolada (333 mg, 0.716 mmol) em HBr / ácido acético glacial (25 ml). No lapso de 30 minutos se adicionou estanho (828 mg / 0.716 mmol) e se agitou durante 3 horas a temperatura ambiente. A mescla se combinou com etanol e se agitou durante 10 minutos a temperatura ambiente. Logo, a mescla se concentrou ao vácuo hasta secar se, se mesclou com 5N de NaOH e se extraiu diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e concentradas ao vácuo. o resíduo remanente foi depurado mediante cromatografia instantânea CHCl₃ / MeOH (50:1).

Rendimento: 91 mg (27%) diastereómero apolar

248 mg (74%) diastereómero polar, ligeiramente contaminado.

Citrato apolar

O diastereómero mais apolar assim obtido (86 mg, 0.184 mmol) se diluiu em etanol quente (8 ml). Se diluiu e adicionou ácido cítrico (35 mg, 0.184 mmol) em etanol quente (1 ml). A mescla se concentrou ao vácuo hasta secar se e se mesclou com éter. o sedimento foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 59 mg (48%); Ponto de fusão: 263 – 265 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.67 – 1.71 (4H, m), 2.33 (8H, s), 2.92 – 2.97 (5H, m), 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), 8.67 – 8.69 (1H, m), 8.82 (1H, t), 8.98 (1H, d), 11.10 (1H, s).

Exemplo 287: N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)nicotinamida citrato (1:1), diastereómero mais apolar

Citrato polar

O diastereómero mais polar obtido segundo o exemplo 286 (248 mg, 0.531 mmol) se diluiu em etanol quente (10 ml) e metanol (5 ml); se diluiu e adicionou ácido cítrico (101 mg, 0.531 mmol) em etanol quente (1 ml). A solução se esfriou a temperatura ambiente, precipitando se um sedimento. o sedimento foi extraído e dessecado ao vácuo.

Rendimento: 59 mg (48%); Ponto de fusão: 263 – 265 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41 – 1.54 (2H, m), 1.78 – 1.83 (2H, m), 2.08 – 2.20 (2H, m), 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 – 7.16 (1H, m), 7.48 – 7.59 (5H, m), 7.72 (2H, s), 8.24 – 8.27 (1H, m), 8.69 – 8.71 (1H, m), 8.99 – 9.03 (2H, m), 10.42 (1H, s), 11.45 (1H, bs).

Exemplo 288: 4-(3-(2-(bromo-etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina

Se diluiu 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il]etanol (Exemplo 219) (3.20 g, 8.8 mmol) em CH_2Cl_2 absoluto (50 ml) e se mesclou com tetrabromometano (4.39 g, 13.2 mmol). Logo, se adicionou trifenilfosfina (3.61 g, 12.6 mmol) a
 5 temperatura ambiente. A solução se agitou durante 2.5 horas a temperatura ambiente e finalmente se concentrou ao vácuo. A cromatografia instantânea do resíduo com 300 g de gel de sílice e éter acético / etanol (1:2) deixou 1.98 g de produto impuro que foi mesclado com 1 N de NaOH e três vezes extraído com CHCl_3 . A fase orgânica se dessecou com Na_2SO_4 e se concentrou ao vácuo.

10 *Rendimento:* 1.57 g (42%)

4-(3-(2-(aminoetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina

O bromuro assim obtido (868 mg, 2.0 mmol) se diluiu em uma solução de 2N de NH_3 em etanol (15 ml) e se levou a um recipiente de pressão durante 7 horas a 100 °C. A solução se concentrou ao vácuo. o resíduo se enxaguou em etanol e logo se
 15 dessecou ao vácuo.

Rendimento: 924 mg (>100%); composto de diastereómeros

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.43 – 1.52 (2H, m), 1.76 – 1.79 (2H, m), 2.17 – 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, bs).

20 N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)benzamida citrato (1:1): um de dois diastereómeros possíveis

4-(3-(2-(aminoetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina assim obtida (200 mg, 0.55 mmol) se suspendeu em CH_2Cl_2 absoluto (5 ml). Logo, se adicionou trietilamina (78 μl , 0.63 mmol) e cloruro de benzoilo (73 μl , 0.63 mmol) e se agitou
 25 durante 1 dia a temperatura ambiente. Se combinou a mescla com água e se

extraiu três vezes com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi dessecada com Na_2SO_4 e concentrada ao vácuo. o resíduo obtido se purificou mediante cromatografia instantânea com 50 g de gel de sílice e éter acético / etanol (1:1 – 1:2 – 1:4).

Rendimento: 129 mg (50%), composto de diastereómeros

5 Citrato

Devido a que o espectro do composto assim preparado se referia a uma sal, se mesclou esta com 1N de NaOH e se extraiu varias vezes com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas ao vácuo. o composto puro obtido (52 mg, 0.11 mmol) se diluiu em quente em etanol (1 ml) e se mesclou com ácido cítrico (22 mg, 0.11 mmol) diluído em etanol (0.5 ml). Ao cabo de duas horas, se extraiu o sedimento precipitado e se enxaguou com éter.

Rendimento: 15 mg (20%);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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), 10.48 (1H, s), 11.10 (4H, bs).

Exemplo 289: 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, diasteromero apolar

Exemplo 290: 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diasteromero polar

1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diasteromero polar) e

1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, diasteromero apolar (289)

Se diluiu o exemplo 252 (257 mg, 0.58 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 15 ml). Logo, se adicionou aos poucos a mescla pó de Sn (2 g, 16.8 mmol) em o lapso de 60 minutos a temperatura ambiente. A mescla se agitou durante toda a noite (18 horas) a temperatura ambiente. A substância sólida amarela precipitada se retirou mediante um filtro. A crosta do filtro se avó com ácido acético glacial (10 ml), se esquentou hasta temperatura de ebulição em etanol (10 ml) e finalmente se separou mediante filtração. Combinou-se a substância sólida com 2N de NaOH (10 ml) e etilacetato (20 ml) e se agitou durante 20 minutos. A substância sólida existente en o limite de fases 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, diasteromero apolar) mediante um filtro e dessecado (158 mg, ponto de fusão: 310 – 314 °C, rendimento de 61%) e se utilizou para formar o citrato (ponto de fusão: 290). A solução de ácido acético glacial / HBr, as fases de etilacetato e a solução etanólica foram concentradas no vaporizador giratório hasta se secar se e se concentraram todos os resíduos. A mescla assim obtida se basificou com 5N de NaOH (10 ml) e se extraiu com etilacetato (5 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com MgSO₄ e logo concentradas. o resíduo se purificou mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 G (10 g): EtALc / EtOH 1:1 (150 ml)]. De este modo, se obteve o exemplo 289 (diastereómero mais apolar) com um rendimento de 30 mg (11%) em forma de substância sólida banca com um ponto de fusão de 211 – 218 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) □ ppp: 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, 157 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm: 25.5, 29.4, 33.5, 35.7, 36.2, 38.1, 61.5, 108.9, 110.5, 113.7, 113.9, 115.2, 117.9, 119.2, 121.2, 123.8, 124.2, 128.4, 129.4, 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)ciclohexanamina,
5 citrato (1:1) diasteromero polar (290)

Se esquentou hasta temperatura de ebulição 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diasteromero mais polar) (140 mg, 0.36 mmol) em isopropanol (100 ml). As partículas não dissolvidas foram retiradas mediante um filtro. A solução obtida foi mesclada com ácido cítrico (160 mg, 0.83
10 mmol) diluído em isopropanol quente (3 ml). O volume do solvente se reduziu a aprox. 20 ml em o vaporizador giratório e logo se esfriou a mescla a 5 °C e se deixou repousar a esta temperatura. o sedimento resultante se separou mediante um filtro e logo se dessecou ao alto vácuo. De este modo se obteve o exemplo 290 com um rendimento de 84 mg (41 %) com um ponto de fusão de 143 – 151 °C.

15 ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_3$) $\square$ ppp: 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), 6.87 – 7.03 (m, 2H), 7.05 – 7.26 (m, 5H), 7.26 – 7.33 (m, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 2H), 8.34 (dd, $J = 4.53, 1.36$ Hz, 2H), 10.60 (s, 1H).

Exemplo 291: N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina,
20 citrato (2:1), diastereómero apolar

Exemplo 292: N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero polar

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, (diastereómero apolar e polar)

Se diluiu o exemplo 254 (350 mg, 0.86 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr ao 33%, 18 ml). Logo, se adicionou aos poucos à mescla pó de Sn (1.02 g, 8.6 mmol) em o lapso de 40 minutos a temperatura ambiente. Precipitou-se uma suspensão amarela. A mescla se agitou durante 20 horas mais. Logo se diluiu a mescla com diclorometano (50 ml) e se alcalinizou sob congelamento com 5N de solução de hidróxido de sódio (50 ml). As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com MgSO₄ e logo filtradas. Os componentes líquidos do filtrado foram completamente retirados ao vácuo. Ficou uma substância sólida amarelo calor (534 mg) que foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (50 g): Etilacetato / metanol 4:1 (500 ml), metanol / etilacetato 3:2 (500 ml), 4:1 (500 ml)]. De este modo, pode obter-se

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina

(diastereoisomero mais apolar) (178 mg, 50%, ponto de fusão: 251 – 256 °C), assim como o diastereoisomero mais polar (97 mg, 28%, ponto de fusão: 224 -227 °C).

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:1), diastereomero apolar

Se diluiu sob esquentamento N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais apolar) (178 mg, 0.43 mmol) em etanol (20 ml) e se mesclou com ácido cítrico (100 mg, 0.52 mmol) diluído em metanol (4 ml). A solução se agitou durante 17 horas, logo se concentrou a aprox. 3 ml e se mesclou com dietiléter (5 ml) hasta que se cristalice. o sedimento incolor assim obtido foi extraído e enxaguado com dietiléter (5 ml). De este modo, se obteve o exemplo 291 com um ponto de fusão de 267 – 277 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppp: 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),

7.72 – 2.93 (m, 3H), 2.93 – 3.08 (m, 2H), 6.90 – 6.99 (m, 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) □ ppm: 24.8, 26.4, 26.9, 32.3, 32.5, 36.0, 43.7, 60.8,
5 71.6, 107.6, 110.5, 117.7, 118.1, 120.2, 124.2, 126.1, 127.4, 128.8, 135.2, 139.8,
149.1, 150.7, 171.2, 176.1.

N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (1:1),
diastereomero polar (292)

Se diluiu sob esquentamento N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-
10 il)ciclohexanamina (diastereoisomero mais polar) (97 mg, 0.284 mmol) em etanol (10
ml) e se mesclou com ácido cítrico (55 mg, 0.284 mmol) diluído em metanol (2 ml).
Depois de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, começou a precipitar se
uma substância sólida incolor que foi filtrada e enxaguada com dietiléter (5 ml). De
este modo, se obteve o exemplo 292 com um rendimento de 52% (74 mg) com um
15 ponto de fusão de 243 – 245 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.33 – 1.58 (m, 4H), 1.62 – 1.87 (m, 2H), 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).

20 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 25.1, 26.9, 28.5, 33.8, 35.7, 36.0, 44.6, 59.9,
71.1, 107.7, 117.4, 118.0, 120.0, 124.0, 127.7, 128.7, 135.2, 137.8, 139.2, 149.2,
150.7, 171.5, 177.2.

Exemplo 293: 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (2:1),
diastereómero apolar

25 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, (diastereómero apolar)

Variante 1:

Se diluiu o exemplo 258 (211 mg, 0.627 mmol) em metanol (30 ml) e se mesclou com paládio ao carbono (5%, 50 mg). A mescla reativa foi hidratada durante 3.5 horas a uma pressão de 3 bar. o catalisador foi separado a través de celite e o filtrado concentrado. o resíduo (200 mg, óleo marrom caro) foi separado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g): Etilacetato / metanol 10:1 (200 ml), etilacetato / metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. Se obteve 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)clclohexil)-3-metil-1H-indol, (diastereómero apolar) com um rendimento de 10% (20 mg) e o diastereoisomero mais polar com um rendimento de 67% (143 mg).

Ambos diastereoisomeros apareceram como sais incolores em a cromatografia.

Variante 2:

Se diluiu o exemplo 258 (180 mg, 0.535 mmol) em HBr / ácido acético glacial (HBr aos 33%, 10 ml) em o lapso de 1 hora a temperatura ambiente. Logo se adicionou de a poucos a mescla pó de estanho (64 mg, 0.535 mmol) em o lapso de 10 minutos. Depois de concluída a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 30 minutos mais. Sob esfriamento se combinou a mescla com água (20 ml) e se agitou durante 15 minutos a temperatura ambiente. A sustância sólida coloreada precipitada foi extraída, enxaguada com água (4 x 5 ml) e diclorometano (2 x 5 ml). Obteve-se bromuro de hidrogeno do composto de diastereoisomeros com um rendimento de 69% (155 mg). A sal foi absorvida em um composto de diclorometano (30 ml), água (20 ml) e 1 N de soda cáustica (2 ml) e se agitou durante 30 minutos a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas foram combinadas, dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo (107 mg, óleo coloreado) foi dessecado mediante cromatografia [gel de sílice 60 (20 g);

etilacetato / metanol 10:1 (200 ml), etilacetato / metanol 4:1 (200 ml), metanol (200 ml)]. Se obteve o diastereoisomero mais apolar com um rendimento de 31% (56 mg) e o diastereoisomero com um rendimento de 17% (31 mg). Ambos diastereoisomeros apareceram em a cromatografia como sais incolores.

5 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato (2:1),

diastereómero apolar

A sal do diastereómero mais apolar (76 mg) foi absorvida em um composto de diclorometano (30 ml), água (20 ml) e 1 N de soda cáustica (1 ml) e se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida
10 foi extraída com diclorometano (20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio e concentradas. o resíduo (75 mg, 0.221 mmol, óleo coloreado) foi diluído em etanol (5 ml) e mesclado com uma solução etanólica (1.5 ml) de ácido cítrico (46 mg, 0.24 mmol). De imediato, se observou uma precipitação. Al cabo de 30 minutos, se adicionou dietiléter (15 ml). Depois de um tempo de
15 reação de 1 hora a temperatura ambiente, se separou a sustância sólida mediante filtração e se enxaguou com dietiléter (2 x 2 ml). Se obteve o exemplo 293 com um rendimento de 70% (67 mg) com um ponto de fusão de 214 – 216 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppp: 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, 3H), 2.63 – 3.11 (m, 3H), 6.88 –
20 7.02 (m, 2H), 7.30 8 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

Exemplo 294: (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol)

Se diluiu 1-benzosulfonil-1H-indol (504 mg, 2 mmol) com a ketona (Ket-10) (434 mg, 2 mmol) em diclorometano (20 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.2 ml, 2.3 mmol). Agitou-se a mescla durante 15 horas a temperatura ambiente.

25 Devido a que segundo a cromatografia de capa delgada a transformação não era

completa, se agitou a mescla durante 3 dias mais. Para recondicionar, se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (10 ml) e se agitou durante 20 minutos mais. Depois de separar as fases orgânicas, se extraiu a fase líquida com diclorometano (3 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo concentrados. o produto bruto (917 mg) foi purificado mediante cromatografia em coluna (eluente: EtOAc). Aparte do composto de bisindol (178 mg, ponto de fusão: 237 – 242 °C) se obteve a olefina desejada com um rendimento de 440 mg (48%, ponto de fusão: 165 – 167 °C) en forma de cristais.

N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina:

10 diastereoisomero mais apolar

Se suspendeu a olefina assim obtida (300 mg, 0.66 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 10 ml) (no toda a sustância se diluiu, por isso se utilizaram quantidades maiores de HBr). Logo, se adicionou de a poucos pó de Sn (0.8 g, 7 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 40 minutos. Depois de concluir a adição, se agitou a mescla reativa durante 3 horas mais. Para recondicionar, se concentrou o composto em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (20 ml). A solução obtida se mesclou e extraiu com diclorometano (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o resíduo obtido (290 mg) pode purificar se mediante cromatografia em coluna (eluente: 1) EtOAc; 2) EtOAc / EtOH 2:1; 3) EtOH.

Se obteve o diastereoisomero mais apolar que em a cromatografia de capa delgada se encontrou perto do frente de solventes empregando EtOAc, com um rendimento de 29 mg (9%) en forma de óleo amarelo. o diastereoisomero mais polar que en a cromatografia de capa delgada se encontrou cerca de a mancha inicial se obteve

com um rendimento de 132 mg (43%) em forma de substância branca amarela (ponto de fusão: 139 – 142 °C). o produto de partida se recuperou hasta em 40%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) □ 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)

5 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) □ ppm: 27.7, 33.3, 34.7, 37.8, 58.8, 113.8, 119.9, 121.7, 122.9, 124.5, 126.8, 129.0, 130.6, 133.5, 135.4, 138.5, 139.8.

Exemplo 295: N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina: diastereoisomero mais polar

10 O diastereoisomero mais polar obtido em o exemplo 294 se processa pelo demais igual que o exemplo 295.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) □ 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), 7.31 – 7.52 (m, 9H), 7.33 – 7.81 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.21 Hz, 1H)

15 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) □ 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, 128.3, 129.1, 130.2, 133.5, 134.8, 135.4, 138.2.

Exemplo 296: (±)-2-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(metil)-(1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol: composto de diastereómeros

Se diluiu a base livre do Exemplo 16 (350 mg, 1.06 mmol) em dimetilformamida / tetrahydrofurano (20 ml, 1:1). Se mesclou a solução amarelo claro transparente com anidrido de sódio (suspensão aos 60% em óleo mineral, 110 mg, 2.75 mmol) a 20 temperatura ambiente. A mescla reativa recém começou a gassificar-se. Logo, se precipitou uma substância sólida clara de a mescla reativa. Agitou-se durante 1 hora a 57 °C (temperatura do banho de óleo). Logo, se adicionou epíclorohidrina (255 mg, 0.22 ml, 2.75 mmol, 1183 g/ml) a esta temperatura. A mescla reativa começou a 25 a ferver. Agitou-se durante 1 hora a 57 °C (temperatura do banho de óleo). Logo,

se combinou a mescla reativa com água (30 ml) e dietiléter (20 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos. Logo, se separaram as fases. A fase líquida se extraiu com etilacetato (2 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com uma solução líquida saturada de NaCl (3 x 10 ml), dessecadas com sulfato de sódio e filtradas. Logo, os componentes líquidos foram totalmente separados ao vácuo. Obteve-se um óleo amarelo caro que seguia contendo dimetilformamida. Durante a noite, do óleo cristalizado se originou uma substância sólida incolor que no pode diluir se em metanol. Filtrou-se a substância sólida e se dessecou ao vácuo (100 mg, 0.26 mmol, 25%, ambos diastereoisômeros). o filtrado se absorveu em gel de sílice tosco e se separou mediante cromatografia [gel de sílice 60 (150 g); etilacetato (500 ml); etilacetato / metanol 5:1 (500 ml), 2:1 (500 ml)]. Se isolou mais epóxido (200 mg, 0.52 mmol, 49%, ambos diastereoisômeros; ponto de fusão: 147 – 150 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TA, DMSO- D_6) $\square$ ppm: 156 (s, br, 1H), 1.88 – 2.25 (m, br, 12H), 2.36 (psd, 1H), 2.57 – 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 – 7.51 (pst. e psd, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 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, 60.18, 60.20, 106.12, 106.16, 110.08, 110.09, 117.94, 118.66, 118.67, 120.84, 126.45, 127.17, 127.19, 127.47, 127.49, 127.95, 129.23, 129.25, 131.00, 135.99, 136.02, 138.42, 138.49, 142.26, 142.27.

Exemplo 297: N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se diluiu a base livre do derivado escatol mais polar - Exemplo 18 (500 mg, 1.50 mmol) em dimetilformamida / tetrahydrofurano (20 ml, 1:1) e a solução amarelo caro transparente se mesclou com anidrido de sódio (suspensão ao 60% em óleo

mineral, 210 mg, 3.13 mmol). A mescla reativa começou a gasificar se. Logo, se precipitou uma substância sólida mais cara a partir de a mescla reativa. Agitou-se durante 1 hora a 57 °C (temperatura do banho de óleo). Logo, se adicionou a epíclorohidrina (290 mg, 0.122 ml, 3.13 mmol; 1,183 g/ml). A mescla reativa
5 começou a ferver. Agitou-se durante 1 hora a 57 °C (temperatura do banho de óleo). Logo, se mesclou a substância reativa com água (30 ml) e dietiléter (20 ml). A mescla se agitou durante 10 minutos. Logo, foram separadas as fases. A fase líquida se extraiu com etilacetato (2 x 20 ml). Tratou-se de extrair a fase líquida com diclorometano, pero sem êxito. Não pode extrair se nenhum epóxido. Todas as
10 fases orgânicas (etilacetato e dietiléter) foram enxaguadas com uma solução líquida saturada de NaCl (3 x 10 ml), dessecadas com sulfato de sódio e logo filtradas. Logo, os componentes líquidos foram completamente retirados ao vácuo. Se tratou de separar mediante cromatografia o resíduo [gel de sílice 60 (150 g); etilacetato / metanol 1:1 (1500 ml)]. Pode isolar se 215 mg (0.55 mmol, 37%) do composto
15 objetivo polar em forma de pó incolor.

Citrato polar

O derivado de escatol mais polar assim obtido (50 mg, 0.1296 mmol) se dissolveu em etanol fervendo (3 ml). Adicionou-se com ácido cítrico (27 mg, 0.14 mmol). A solução transparente se agitou durante 30 minutos a temperatura de ebulição. Logo,
20 se esfriou a mescla reativa a temperatura ambiente e se deixou repousar durante 24 horas a esta temperatura. Precipitou-se um sedimento micro cristalino incolor que foi filtrado e enxaguado com etanol (2 x 5 ml). Se obteve 52 mg (0.090 mmol, 69%) do citrato mais polar (Ponto de fusão: 182 – 184 °C).

Exemplo 298: 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-
25 1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato (1:1), razemato

Se suspendeu o exemplo 296 (150 mg, 0.39 mmol) em etanol (15 ml). A suspensão se mesclou a temperatura ambiente com dimetiamina (35 mg, 0.78 mmol, 30%, em etanol, 0.14 ml, 0.76 g/ml). Devido a que no pode observar se nenhuma reação a temperatura ambiente, se agitou a mescla reativa durante 10 horas a 59 °C (temperatura do banho de óleo). Logo se concentrou ao vácuo a mescla reativa hasta secar se. O aminoálcool isolado em forma de óleo amarelo caro (120 mg, 0.26 mmol, 67%) estava um pouco contaminado mas se utilizou para preparar o citrato.

A uma solução do aminoálcool assim obtido (110 mg, 0.26 mmol) em etanol fervendo (3 ml) se adicionou ácido cítrico (54 mg, 0.28 mmol).). A solução transparente se agitou durante 30 minutos a temperatura de ebulição. Logo, se esfriou a mescla reativa a temperatura ambiente. Precipitou-se uma sustância sólida amarelo caro que foi filtrado e enxaguado com etanol (3 x 1 ml). Se isolou 48 mg (0.08 mmol, 30%) do citrato (Exemplo 298) (Ponto de fusão: 170 – 173 °C).

Exemplo 299: 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato (1:1), diastereómero mais polar

Se adicionou dimetiamina (37 mg, 0.82 mmol, 33%, em etanol. 0.15 ml, 0.76 g/ml) a base livre do epóxido Exemplo 297 (160 mg, 0.41 mmol) em etanol (15 ml) a temperatura ambiente. Devido a que no houve nenhuma reação a temperatura ambiente, se agitou a mescla reativa durante 4 horas a 59 °C (temperatura do banho de óleo) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Logo, se concentrou ao vácuo a mescla reativa a aprox. 5 ml. Precipitou-se uma sustância sólida incolor que foi filtrada. Se obteve 132 mg (0.30 mol, 74%) do aminoálcool mais polar.

Citrato polar

A uma solução do aminoálcool mais polar assim isolado (112 mg, 0.26 mmol) em etanol fervendo (3 ml) se adicionou ácido cítrico (55 mg, 0.284 mmol). A solução transparente se agitou durante 30 minutos a temperatura de ebulição. Logo, se esfriou a mescla reativa a temperatura ambiente e se deixou repousar durante 24 horas a esta temperatura. Precipitou-se rapidamente do etanol quente um sedimento micro cristalino incolor que foi filtrado e dessecado ao vácuo. Se isolou 128 mg (0.21 mmol, 79%) do citrato mais polar (Exemplo 299).

Exemplo 300: ($\pm$)-2-(3-(4-(dímetiamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-1-il)etanol cloridrato

Sob gás protetor, se a ketona (Ket-10) (217 mg, 1 mmol) e 2-indol-1-il - etanol (Ind-107) (1.61 mg, 1 mmol) em diclorometano absoluto (10 ml). Logo, se adicionou ácido trifluorometanosulfônico – trimetilsililester (0.2 ml, 1.03 mmol). Agitou-se a mescla reativa durante 24 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar se diluiu a solução líia transparente com 1N de soda cáustica (10 ml) observando se uma decoração. Agitou-se durante 30 minutos. As fases foram separadas. A fase líquida foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água, dessecadas com Na_2SO_4 e concentradas. o produto se purificou mediante cromatografia [gel de sílice G [40 g, metanol / NH_3 (500:1)]. Se obteve a olefina desejada em forma de óleo marrom caro com um rendimento de 30% (104 mg).

Citrato

A uma solução de a olefina assim obtida (104 mg, 0.3 mmol) em etil metil ketona (5 ml) se adicionou clortrimetilsiano (0.06 ml, 0.45 mmol) e se agitou durante 2 horas a temperatura ambiente. A mescla reativa se tingiu de cor vermelho. Se obteve o

cloridrato (Exemplo 300) como substância sólida cor laca com um rendimento de 68% (81 mg) com um ponto de fusão de 217 – 219 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 1.84 – 2.04 (m, 1H), 2.34 – 2.27 (m), 6H), 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 (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).

Exemplo 301: (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol) cloridrato, citrato (1:1)

Se diluiu a olefina preparada segundo o exemplo 294 N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3enammina (150 mg, 0.33 mmol) a temperatura de ebulição em etanol (20 ml) e se mesclou com ácido cítrico (65 mg, 0.34 mmol) diluído em etanol quente (3 ml). Devido a que depois de refrigerar a mescla não se precipitou nenhum sedimento, se concentrou o solvente em o vaporizador giratório. o resíduo se dissolveu em isopropanol (12 ml) a temperatura de ebulição . Ao esfriar se, se precipitou um sedimento pegajoso que se tornou cristalino depois de mesclar se e deixar se repousar prolongada mente. A substância sólida se retirou mediante um filtro e logo se dessecou. De este modo, se obteve o produto desejado com um rendimento de 171 mg (63%, ponto de fusão: 198 – 200 °C) em forma de citrato (Exemplo 301).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) □ 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)

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 26.4, 27.8, 30.0, 38.0, 38.0, 62.7, 71.6 (s, 1C), 113.3, 121.2, 122.6, 123.0, 123.3, 124.9, 126.6, 127.5, 127.9, 128.9, 128.9, 129.8, 134.6, 134.7, 136.8, 138.5, 171.2, 176.2.

Exemplo 302: ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-1H-indol cloridrato

5 4-benzil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanol

Sob uma corrente de argón, se esfriou a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ uma solução de 2-metilindol (500 mg, 3.81 mmol) em THF seco (20 ml). Logo, se pipetou com cuidado *tert*-butil lítio (4.19 mmol, 2.47 ml de 1.7 M de uma solução de pentano) de tal modo que a temperatura de reação no excedeu de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Depois de concluída a adição, a mescla reativa se
 10 agitou durante 2 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Logo, se pipetou uma solução de 4-benzil-4-dimetilaminociclohexanol (Ket-3) (880 mg, 3.81 mmol) em THF seco (7 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitou a mescla durante 15 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e logo 4 dias a temperatura ambiente. Conduziu-se a mescla reativa com uma solução saturada de cloruro de amônio (20 ml), se separou a fase orgânica e se extraiu a fase líquida com cloruro de metileno
 15 (20 ml). Todas as fases orgânicas foram dessecadas com sulfato de sódio. Logo, se extraiu ao vácuo o solvente. A depuração se efetuou mediante cromatografia instantânea [gelo de sílice, ciclohexano / EtOAc 8:2]. Se obteve 456 mg (33%) do ciclohexanol desejado com um ponto de fusão de $105\text{--}107\text{ }^{\circ}\text{C}$. Originou-se só 1 dos dois diastereoisómeros possíveis.

20 [1-benzil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]dimetiamina

Se esquentou uma solução do ciclohexanol assim preparado (500 mg, 1.53 mmol) em ácido bromídrico (5 ml, 48%) durante 15 minutos sob reciclagem. O valor do pH de a mescla reativa esfriada se fixou em 9 com uma solução de 5N de NaOH. Logo se extraiu a mescla com diclorometano (4 – 10 ml). Todas as fases orgânicas foram
 25 dessecadas com NaOH e se extraiu ao vácuo o solvente. A depuração se realizou

mediante cromatografia instantânea cromatografia [gel de sílice, ciclohexano / EtOAc (1:1)]. Se obteve 230 mg (44%) de a olefina desejada.

[1-benzil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enil]dimetiamina cloridrato (302)

Para elaborar o cloridrato, se diluiu a olefina assim obtida (220 mg, 0.638 mmol) em
 5 etil metil ketona (5 ml), se mesclou com clortrimetilsiano (105, 0.96 mmol) e se agitou durante 1 hora a temperatura ambiente em um recipiente de reação aberto. Extraíu-se a sustância sólida general. De este modo, se obteve o cloridrato (302) com um rendimento de 160 mg (66%) em forma de sustância sólida banca com um ponto de fusão de 244 – 246 °C.

10 Exemplo 303: N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, cloridrato, diastereómero apolar

Exemplo 304: N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, cloridrato, diastereómero polar

15 N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina, cloridrato, (diastereómero apolar e polar)

Se suspendeu o exemplo 251 (316 mg, 0.74 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr 10 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho a temperatura ambiente (439 mg, 3,7 mmol) em o lapso de 10 minutos. Depois de concluir a
 20 adição, se agitou a mescla reativa durante 24 horas a temperatura ambiente, originando se uma solução transparente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (75 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (50 ml), dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o produto bruto obtido (220 mg) pode purificar se mediante
 25 cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (30 g); metanol (300 ml)]. Se obteve N,N-

dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina

(diastereómero mais apolar) com um rendimento de 60 mg (19%). o

diastereoisomero mais polar se assimilou com um rendimento de 43 mg (13%).

N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina,

5 cloridrato, diastereómero apolar

Se diluiu N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamina (diastereómero mais apolar) (60 mg, 0.13 mmol) em etilacetato (20 ml). Pipetou-se lentamente a temperatura ambiente Me₃SiCl (25 µl, 0.2 mmol) e se agitou durante 1 hora. Se precipitou um sedimento branco que foi filtrado,

10 enxaguado com etilacetato (2 x 5 ml) e logo dessecado. o exemplo 303 (59 mg, Ponto de fusão: 199 – 204 °C. rendimento 90%) foi uma substância sólida branca.

¹H-NMR (400 MHz, TA, DMSO-d₆) □ ppm: 1.49 (psq, 2 H), 2.08 (pst, 1 H); 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, 8H), 7.22 – 7.27 (m, 2H), 7.48 (psd, 1H), 7.51 (psd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.82
15 – 7.93 (m, 1H), 8.72 (d, J = 6.43 Hz, 2H), 10.57 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

Exemplo 305: N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina, diastereómero polar

Exemplo 306: N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina, diastereómero apolar

20 (±)-2-(4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol

Se diluiu 3-metilindol (Ind-10) (367 mg, 2.8 mmol) e a ketona (Ket-18) (750 mg, 3.3 mmol) em diclorometano (25 ml) e se mesclou com ácido trifluorometanosulfônico (0.4 ml, 4.5 mmol). A mescla se agitou durante 24 horas a temperatura ambiente.

Para recondicionar se combinou a mescla reativa com 2N de NaOH (20 ml) e se

25 seguiu agitando durante 20 minutos mais a temperatura ambiente. Depois de a

separação de fases, se extraiu a fase líquida com etilacetato (2 x 20 ml). Todos os extratos orgânicos foram dessecados com Na₂SO₄ e logo se concentraram. o produto bruto ((±)-2-(4-(metiamina)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol) se obteve como óleo amarelo com um rendimento de 940 mg (99%) e se utilizou na seguinte reação sem mais depuração.

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina, diastereómero polar (305) e N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina, diastereómero apolar (306)

Se suspendeu (±)-2-(4-(metilamino)-4-(4-metiltiazol-2-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol (935 mg, 2.7 mmol) em HBr / ácido acético glacial (33%, HBr, 40 ml). Logo, se mesclou de a poucos com pó de estanho (1.6 g, 13.8 mmol) a temperatura ambiente em o lapso de 30 minutos. Depois de concluir a adição, se seguiu agitando a mescla reativa durante 24 horas mais a temperatura ambiente. Para recondicionar, se diluiu a mescla com EtOH (20 ml) e se concentrou em o vaporizador giratório hasta secar se. o resíduo remanente se basificou com a adição de 5N de NaOH (100 ml) e se agitou 18 horas com etilacetato (30 ml) a temperatura ambiente. As fases foram separadas. A fase líquida se extraiu com etilacetato (4 x 20 ml). Todas as fases orgânicas foram enxaguadas com água (30 ml), dessecadas com Na₂SO₄ e logo concentradas. o resíduo obtido (1 g) foi depurado mediante cromatografia em coluna [gel de sílice 60 (70 g); EtOAc (400 ml), metanol (400 ml)]. Se obteve o exemplo 305 com um rendimento de 416 mg (30%) em forma de óleo amarelo. Se obteve o exemplo 306 com um rendimento de 249 mg (18%) em forma de óleo amarelo.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) □ 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) □ 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)

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) □ ppm: 8.3, 17.0, 26.9, 28.9, 34.1, 35.1, 58.6, 103.6, 110.4, 113.8, 117.4, 119.9, 128.6, 135.1, 139.8, 151.2, 180.2.

Exemplo 307: 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, composto de diastereómeros

2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, composto de diastereómeros (219b)

Se diluiu a ketona (Ket-10) (8.8 g, 40.48 mmol) e o indol (Ind-5) (6.52 g, 40.48 mmol) em diclorometano absoluto (250 ml) a 0 °C. Logo, se adicionou rapidamente ácido trifluorometanosulfônico (8.76 ml, 44.52 mmol) em diclorometano absoluto (10 ml) e se agitou durante 20 minutos sob congelamento. Logo, se agitou a mescla durante toda a noite a temperatura ambiente. Para recondicionar se combinou a mescla reativa com 1N de NaOH (120 ml) e se agitou durante 10 minutos a temperatura ambiente, tingindo se de amarelo a mescla e precipitando se um sedimento. Seguiu-se agitando durante 20 minutos sob congelamento. Extraiu-se o sedimento precipitado, se suspendeu uma vez mais em etanol, se extraiu e se dessecou ao vácuo.

Este composto se utilizou para outras síntese.

Rendimento: 8.63 g (59%) (1:1) Composto de 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol e N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-

1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amino). Levou-se o composto (8.63 g, 23.88 mmol) em HCl concentrado (730 ml) e se agitou durante toda a noite a temperatura ambiente. Logo, se adicionou de a poucos estanho (35.1 g, 303.33 mmol) em o lapso de 2 horas (sempre se precipitou um sedimento que volvia a diluir se depois de ser agitado em forma prolongada e ao final de a adição mudou a cor de vermelho / alaranjado a gris) e se seguiu agitando durante 2.5 horas a temperatura ambiente. Para recondicionar se combinou a mescla com 5N de NaOH (aprox. 1500 ml) sob congelamento e se agitou durante 10 minutos a temperatura ambiente, precipitando se um sedimento banco. o sedimento foi extraído a través de celite e enxaguado com CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) e levado a ebulição com etanol (3 x 100 ml) e finalmente filtrado. o filtrado foi concentrado ao vácuo. o resíduo sólido se recristalizou a partir de toluol.

Rendimento (307): 4.29 g (49%, composto de diastereómeros; ponto de fusão: 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 (4H, m), 3.49 (2H, m), 4.57 (1H, t, OH), 6.90 (2H, mn), 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 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.49 (3H, m), 6.89 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.51 (5H, m), 10.35 (1H, s), citrato.

Os exemplos que se mencionam a continuação foram identificados mediante as análises HPLC-MS:

Exemplo	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	358.3
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	351.2
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
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	443.3
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

Ensaio Farmacológicos

Determinação da fixação a ORL1

A fixação a receptores conforme a invenção foi analisada em um ensaio de fixação de receptores com ^3H -nioceptina / Orfanina FQ com membranas de as células recombinantes CHO-ORL1. Este sistema de ensaios se levou a cabo de conformidade com os métodos apresentados por Ardati e outros (Mol. Pharmacol., 51, 1997, P. 816 - 824). A concentração de ^3H -nioceptina / Orfanina FQ foi de 0.5 nM em estes ensaios. Os ensaios de fixação se realizaram, cada um, com 20 μg de proteína de membrana por cada 100 μl de mescla em 50 mM , pH 7.4, 10 mM de MgCl_2 e 1 mM de EDTA. Se determinou a fixação ao receptor ORL1 empregando 1 mg de WGA-SPA vedas (Amersham Pharmacia, Friburgo) mediante incubação de 1 hora de a mescla a temperatura ambiente e a medição final no escintilómetro Trilux (Walac, Finandia). Em a Taba 1, se indica a afinidade com valor K_i nano molar em % de inibição a $c = 1 \mu\text{M}$.

Determinação de a fixação a μ

Determinou-se a afinidade por o recepto respeito ao receptor μ -opioide humano em uma mescla homogênea em lâminas de micro títulos. Para tal efeito, se encubou sucessões fluidificantes de a fixação a ensaiar respectiva com uma preparação de

5 membranas receptoras (15 – 40 μ g de proteína por 250 μ l de mescla de incubação) de células CHO-K1 que expressam o receptor μ -opioide (Preparação de membranas receptoras RB-HOM de a companhia NEN, Zaventem, Bélgica) em presença de 1 nmol/l de um ligando radioativo [^{3} H]-naxolona (NET719, companhia NEN, Zaventem, Bélgica), assim como 1 mg de contas WGA-SPA (contas WGA de aglutinina de

10 gérmen de trigo de a companhia Amersham / Pharmacia, Friburgo, Alemanha) num volume global de 250 μ l durante 90 minutos a temperatura ambiente. Complementou-se como tampa de incubação 50 mmol/ Tris-HCl com 0.05 de percentagem de peso de azida sódica e 0.06 de percentagem de peso de albumina sérica bovina. Para determinar a fixação não específica se adicionou 25 μ mol de

15 naloxona. Depois de concluído o tempo de reação de 90 minutos se centrifugou as lâminas de microtitulación durante 20 minutos com 1000 g e se determinou a radioatividade em um β -comtador (Microbeta, Trilux, companhia PerkinOmer Walac, Friburgo, Alemanha). Indicou-se o desplazamento porcentual do ligando radioativo a partir de sua fixação com o receptor μ -opioide humano com uma concentração de as

20 substâncias de ensaio de 1 μ mol/l e como inibição porcentual (% de inibição) de a fixação específica. Partindo de a inibição porcentual de diferentes concentrações dos compostos a ser analisados de a fórmula general I IC_{50} se calculou parcialmente concentrações inibidoras que exercem um 50% de a inibição do ligando radioativo. Mediante a conversão de a reação Cheng-Prusoff , se obteve os valores K_i de as

25 substâncias de ensaio.

Ensaio analgésico de a Prova de Retirada de Cauda em um rato

Os ratos foram colocados em uma jaula de ensaio e se colocou a base de a cauda ante a radiação térmica enfocada de uma lâmpada elétrica (Tipo retirada de cauda 50/08/1 bc, Abtec, Dr. Hess). A intensidade da lâmpada foi fixada de tal forma que o tempo de aceso da lâmpada hasta o retiro da cauda (latência de dor) nos ratos não tratados foi de 3 a 5 segundos. Antes de aplicar as soluções que continham o composto conforme a invenção e as respectivas soluções comparativas, os ratos foram duas vezes submetidos a uma prova durante 5 minutos calculando se o valor médio de estas medições como valor médio prévio a prova.

Aplicaram-se en forma intravenosa as soluciones do composto conforme a invenção de a fórmula general I, assim como as soluciones comparativas. Efetuou-se uma medição do dor cada 10, 20, 40 e 60 minutos depois de a aplicação intravenosa. o efeito analgésico se determinou como aumento de a latência do dor (% de efeito antinociceptivo possível máximo) segundo a seguinte fórmula:

$$[(T_1 - T_0 / T_2 - T_0)] \times 100$$

Donde o tempo T_0 é o tempo de latência antes de a aplicação; o tempo T_1 , o tempo de latência depois de a aplicação de a combinação de substâncias ativas; e o tempo T_2 , a duração máxima de exposição (12 segundos).

Ensaio analgésico de Prova de Retirada de caudas en ratas

Analizou-se a eficacia analgésica dos compostos de prova em a prova Brennstrahl en as ratas segundo o método de D'Amour e Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74, 77 (1941). Para tal efeito, se empregou ratas fêmea Sprague Dawlee com um peso entre 134 e 189 g. Os animais foram colocados en jaulas de ensaio especiais e a base da cauda se dispôs ao alcance de uma radiação térmica enfocada de uma lâmpada (tipo retirada de cauda 50/08/1 bc, Abtec, Dr. Hess). A intensidade de a

lâmpada foi fixada de tal modo que o tempo de aceso de a lâmpada hasta a retirada repentina de a cauda (latência do dor) tomou de 2,5 a 5 segundos nos animais que no receberam tratamento. Antes de a administração de um composto de prova, os animais foram dos vezes submetidos a uma prova previa en o lapso de 30 minutos e se calculou o valor médio de estas medições como valor médio prévio a prova. Se efetuou uma medição latência da dor cada 20, 40 e 60 minutos depois de a aplicação intravenosa. O efeito analgésico se determinou como aumento da latência da dor (% de efeito antinociceptivo possível máximo) segundo a seguinte fórmula:

$$[(T_1 - T_0 / T_2 - T_0)] \times 100$$

- 10 Onde o tempo T_0 é o tempo de latência antes de a aplicação; o tempo T_1 , o tempo de latência depois de a aplicação de a combinação de substâncias ativas; e o tempo T_2 , a duração máxima de exposição (12 segundos).

- Para calcular a dependência da dose, se determinou com a ajuda da análise da regressão as respectivas fixações de prova en 3 – 5 doses ascendentes logarítmicas que incluem as dose efetiva e máxima aplicada e os valores ED_{50} . O cálculo de ED_{50} se realizou com o máximo efeito, 20 minutos depois de a administração intravenosa de a substância.

O modo de exemplo se determinou os seguintes valores:

Exemplo	% de inibição (ORL1) a 1 μ ou Ki [μM]	% de inibição (μ) a 1 μM ou Ki [μM]	Prova Retirada de Cauda, intravenosa
1	[μM] 0.0012	0.0044	99% MPE a 100 μg/kg (ratón)
2	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 a 100 µg/kg
			(ratón)
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%	60%	
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%	
Exemplo	% de	inibição	% de inibição (µ) a 1 Prova Retirada de

(ORL1) a 1 μ ou Ki μ M ou Ki [μ M]

Cauda, intravenosa

	[μ M]	
56	80%	98%
57	66%	83%
58	90%	92%
59	84%	95%
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%
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%	
Exemplo	% de inibição	% de inibição (μ) a 1	Prova Retirada de
	(ORL1) a 1 μ ou Ki	μ M ou Ki [μ M]	Cauda, intravenosa
	[μ M]		
110	23%	53%	
111	101%	100%	
112	72%	98%	
113	55%	83%	
114	99%	100%	
115	38%	62%	
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%	
161	77%	98%	
162	87%	100%	
163	100%	102%	
164	84%	99%	
165	99%	101%	
Exemplo	% de inibição (ORL1) a 1 μ ou Ki [μ M]	% de inibição z (μ) a 1 μ M ou Ki [μ M]	Prova Retirada de Cauda, intravenosa
	[μ M]		
166	98%	100%	
167	99%	99%	
168	45%	84%	
169	99%	101%	100% MPE a 100 μ g/kg (ratas)
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 a 100 μ g/kg (ratas)
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	
203	99%	101%	96% MPE a 100 µg/ kg (ratas)
204	87%	98%	
205	99%	101%	100% MPE a 100 µg/kg (ratas)
206	87%	94%	
207	99%	0.0003	100% MPE a 100 µg/kg (ratas)
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%	
Exemplo	% de inibição	% de inibicao (µ) a	Prova Retirada de
	(ORL1) a 1 µ ou Ki	1 µM ou Ki [µM]	Cauda, intravenosa
	[µM]		
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%	0.0230
242	-	43%
243	-	14%
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%

Exemplo % de inibição % de inibicao (μ) a Prova Retirada de
 (ORL1) a 1 μ ou Ki 1 μ M ou Ki [μ M] Cauda, intravenosa
 [μ M]

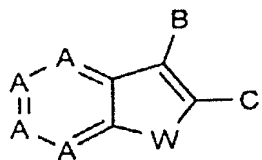
271	90%	97%
272	-	15%
273	67%	88%
274	57%	57%
294	13%	67%
295	21%	25%
296	29%	64%
297	14%	42%
298	23%	43%
299	24%	52%
300	20%	0.8100
301	32%	18%
302	0.1300	0.1033
307	99%	99%

Solução parenteral de um derivado espiro cíclico conforme a invenção

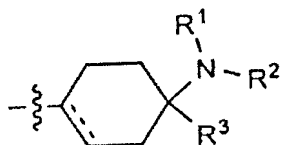
Diluem-se 3 g de um derivado de indol substituído conforme a invenção, em este caso, o exemplo 1, se diluiu em 1 litro de água para injetável a temperatura ambiente e logo se põem em condições isotônicas para injeção mediante a adição de glucosa anidra.

REINVIDICAÇÕES

1. DERIVADO DE HETEROARIL SUBSTITUÍDO DA FÓRMULA GERAL I



5 **caracterizado** por A representa N ou CR^{7-10} , donde A quando máximo representa duas vezes N, W representa O, S ou NR^4 com a condição de que si W representa O ou S, A significa CR^{7-10} ; Um dos resíduos B ou C representa H; C_{1-8} -alquil, em cada caso saturado ou n saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; COR^{12} , SO_2R^{12} ; aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído, e ou outro resíduo B ou C representa



15 Onde representa um enlace fácil ou um enlace dobre, R^1 e R^2 representaram independentemente um do outro H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; ou um aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; os resíduos R^1 e

20

R^2 juntos representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$; Onde R^{11} representa H; C_{1-5} -alquil, em todo caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; $C(O)$ fenil, $C(O)$ heteroaril, $C(O)C_{1-5}$ -alquil, em cada caso substituído ou não substituído; e R^3 representa C_{1-8} -alquil, em todo caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído; aril ou heteroaril, em cada caso substituído ou não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril, heteroaril ou C_{3-8} -cicloalquil úmido com um grupo C_{1-3} -alquil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; R^4 representa H; C_{1-5} -alquil, em todo caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, em cada caso substituído ou não substituído; aril, heteroaril ou cicloalquil úmido com um grupo C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; COR^{12} ; SO_2R^{12} ; onde R^{12} representa H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso saturado ou não saturado, substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, em cada caso substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, em cada caso substituído ou não substituído uma vez ou varias vezes; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$; R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} representam independentemente um de outros H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , SO_2OR^{13} , CN, $COOR^{13}$,

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, NHC(O)NHR^{13} , NHC(O)R^{13} , $\text{NH(CNR}^{13})\text{NHR}^{13}$, $\text{SO}_2\text{NHR}^{13}$; C_{1-5} -alquil, C_{3-8} -cicloalquil, no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, no substituído ou substituído uma vez ou varias
 5 vezes; onde R^{13} representa H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou no saturado, ramificado ou no ramificado, no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, em cada caso saturado ou no saturado, no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, no substituído
 10 ou substituído uma vez ou varias vezes; o R^7 , R^8 e R^9 têm o significado antes indicado e R^{10} junto com B representam $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ e de esta forma R^{10} e B Forman um anel de seis membros. R^{14} e R^{15} representam independentemente um do outro H; C_{1-5} -alquil, em cada caso saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; C_{3-8} -cicloalquil, em cada
 15 caso saturado ou não saturado, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; aril ou heteroaril, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; ou aril, C_{3-8} -cicloalquil ou heteroaril úmido com C_{1-3} -alquil, não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; o R^{14} e R^{15} representam juntos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{CH}_2\text{CH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_{3-6}$; onde R^{16} representa H; C_{1-5} -alquil saturado ou não
 20 saturado, ramificado ou não ramificado, no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; En forma de razemato; enantiómeros, diastereómeros, mesclas de enaciómeros o diastereómeros ou de um só enantiómero o diastereómero; bases e/o sais de ácidos fisiologicamente compatíveis.

2. **DERIVADO DE HETEROARIL SUBSTITUÍDO**, conforme a reivindicação 1,
 25 **caracterizado** pelos antes mencionados C_{1-8} -alquilos, C_{1-5} -alquilos, C_{1-3} -alquilos

ou C_{1-3} -alquilenos ou resíduos de C_{3-8} -ciclo alquilo, em cada caso podem ser substituídos uma vez ou varias vezes por F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -alquil, $NH-C_{1-6}$ -alquil-OH, $N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$, $N(C_{1-6}$ -alquil-OH) $_2$, NO_2 , SH, $S-C_{1-6}$ -alquil, S-benzil, OCF_3 , $O-C_{1-6}$ -alquil, OH, $O-C_{1-6}$ -alquil-OH, =O, C_{1-6} -alquil, benzil, O-benzil, O-fenil, $C(=O)C_{1-6}$ -alquil, CO_2H , $NHC(=O)C_{1-6}$ -alquil, $OC(=O)C_{1-6}$ -alquil, CO_2-C_{1-6} -alquil; os antes mencionados resíduos de aril ou heteroaril, em cada caso podem ser substituídos uma vez ou varias vezes por F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -alquil, $NH-C_{1-6}$ -alquil-OH, $N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$, $N(C_{1-6}$ -alquil-OH) $_2$, NO_2 , SH, $S-C_{1-6}$ -alquil, OH, $O-C_{1-6}$ -alquil, $O-C_{1-6}$ -alquil-OH, $C(=O)C_{1-6}$ -alquil, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -alquil, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} -alquil oufenoxi; En forma de razemato; de enantiómeros, diastereómeros, mesclas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um só enantiómero ou diastereómero; de bases e/o sais e ácidos fisiologicamente compativeis.

3. DERIVADO DE HETEROARIL, conforme as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** por: R^1 e R^2 representarem independentemente um de outro H; C_{1-5} -alquil, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído. os resíduos R^1 e R^2 juntos Formam um anel e significam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$. Donde R^{11} significa C_{1-5} -alquil, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído uma vez ou varias vezes ou não substituído.

4. DERIVADOS DE HETEROARIL, conforme a reivindicação 3, **caracterizado** por R^1 e R^2 representarem independentemente um do outro CH_3 ou H, donde R^1 e R^2 no significam H ao mesmo tempo.

5. DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS, conforme uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** por R^3 significa butil, fenil, tiofenil, tiazolil, ciclopentil, ciclohexil, naftil, benzil, benzofuranil, 1,2,4-triazolil, benzimidazolil,

benzodioxanil, benzodioxanil, piridil ou benzotiofenil, em cada caso não substituído ou substituído uma vez ou varias vezes; fenil, furil ou tiofenil úmido com um grupo C₁₋₃-alquil no ramificado, saturado, em cada caso no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes.

5 6. **DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS**, conforme a reivindicação 5, **caracterizado** por R³ significar fenil, 4-flúorfenil, benzil, butil ou benzotiofenil.

7. **DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS**, conforme as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** por B ou C representar (CH₂)₁₋₄-R²¹, donde R²¹ representa H, OH, SH, COOC₁₋₆-alquil, COOH, OC(=O)C₁₋₆-alquil, NH₂, NHC(=O)C₁₋₆-alquil; ou C₃₋₈-
10 cicloalquil, aril ou heteroaril, em cada no substituído ou substituído uma vez ou varias vezes.

8. **DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS**, conforme a reivindicação 7, **caracterizado** por R²¹ representar OH, SH, COOCH₃, COOH, OC(=O)CH₃, NH₂, NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CH₂C(CH₃)₃; ou benzimidazol, piridil, triazolil, fenil, pirazolil, tetrazolil ou imidazolil, em cada caso não substituído ou substituído com COOCH₃,
15 CH₃; ou ciclopropil, ciclohexil, pirrolidinil, tetrahydroquinolinil, pirrolidinil, piperidil, tetrahydroisoquinolinil, isoindolinil, piperazinil, morfolinil ou tiazolinil, em cada não substituído ou substituído com O= ou CH₃.

9. **DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS**, conforme uma das
20 reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** por R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ representarem independentemente uns de outros H; metil; etil; propil; butil; piridil; o-benzil, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ ou N(CH₃)₂ ou NO₂.

10. **DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS**, conforme a reivindicação 9 **caracterizado** por R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ representarem independentemente uns de outros
25 H, F, Cl, NO₂, CN, CF₃, OCH₃ ou OH.

11. DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS, conforme a reivindicação 1, **caracterizado** pelo grupo:

- (1) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- (3) (±) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil acetato
5 cloridrato
- (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, citrato
- (7) (±) 2-(5,6-dicloro-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 10 (8) (±) 2-(2-(4-morfolino-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
- (10) (±) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-flúor-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- 15 (11) (±) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-(piridin-3-il)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- (13) (±) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-nitro-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- (14) (±) 2-(2-(4-(benzo[b]tiofeno-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol, citrato
20
- (15) (±) 2-(2-(4-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-5-flúor-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-fenilciclohexanamina, citrato
- 25 (18) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (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
- 5 (22) (±)-2-(4-benzil-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-triflúorometil-1H-indol
- (25) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-triflúorometil-1H-indol,
citrato
- 10 (26) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato
- (27) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato
- (28) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-flúor-1H-indol, citrato
- (29) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-5-metoxi-1H-indol, citrato
- (30) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 15 (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-benzilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol clorhidrato
- (34) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol
- 20 (35) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-ciclopropil-1H-indol
- (36) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1H-indol

(37) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol clorhidrato

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

(39) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol

5 (40) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(ciclohexilmetil)-1 H-indol
clorhidrato

(41) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-benzil-1H-indol clorhidrato (42)

(±)-2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol

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

10 (44) (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-propil-1H-indol

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

(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-benzil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol,
15 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-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-
20 il)etil)-5-flúor-1H-indol

(53) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-
5-flúor-1H-indol

- (54) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- (55) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- 5 (56) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- (57) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- (58) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol,
10 citrato
- (59) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- (60) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- 15 (61) (±) 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol
- (62) N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanamida, citrato
- (63) (±) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)acetamida
- 20 (64) (±) N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-3,3-dimetilbutanamida
- (65) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-5-flúor-6-metoxi-1H-indol-3-il)etanol, citrato
- (66) (±)-2-(2-(4-benzil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohex-1-enil)-5-flúor-1H-indol-3-il)etanol
- 25

- (67) ($\pm$)-2-(5-flúor-2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etanol
- (68) 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- (69) 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- (70) 2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-carbonitrilo, citrato
- 5 (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-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(triflúorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (74) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(triflúorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- 10 (75) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(triflúorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (76) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(triflúorometil)-1H-indol-2-il)-fenilciclohexanamina, citrato
- (77) 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 15 (78) 1-benzil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (79) 1-butil-4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina clorhidrato
- (80) 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (81) 4-(5-flúor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (82) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 20 (83) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (84) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (85) 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (86) 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 5 (87) 1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (88) 1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (89) 4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
10 fenilciclohexanamina, citrato
- (90) 4-(5-flúor-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (91) 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 15 (92) 1-benzil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
- (93) 1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:3)
- (94) 1-butil-4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-
20 dimetilciclohexanamina, citrato
- (95) 4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (96) 4-(5-flúor-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (97) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
- (98) 4-(3-(2-(1H-perazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 5 (99) 4-(3-(2-(1H-Pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (100) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (101) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-
10 fenilciclohexanamina, citrato
- (102) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (103) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 15 (104) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (105) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
- (106) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-
20 dimetilciclohexanamina, citrato
- (107) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (108) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:3)

- (109) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:3)
- (110) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
- 5 (111) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (2:3)
- (112) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato (4:1)
- (113) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 10 (114) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (115) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 15 (116) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-fenilciclohexanamina, citrato
- (117) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-flúor-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, 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
- 20 (120) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (121) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (122) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- 25

- (123) N,N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (124) N N-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (125) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (126) 1-butil-4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (127) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (128) 4-(5-metoxi-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (4:3)
- 10 (129) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (130) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (131) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (132) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (133) 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 15 (134) 1-benzil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, Citrato
- (135) 1-butil-4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-el)-N, N-dimetilciclohexanamina clorhidrato
- (136) 4-(3-ciclopropil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (137) Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato, citrato
- (138) Metil 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)acetato, citrato
- 20 (139) 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (140) 1-benzil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (141) 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (142) 1-benzil-4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- (143) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato
- 25 (144) 1-butil-4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanamina

clorhidrato

(145) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato

(146) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanamina, citrato

(147) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

5 (148) 4-(3-(ciclohexilmetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

(149) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

(150) 4-(3-benzil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato

(151) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina

(152) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina

10 (153) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido propanoico
clorhidrato

(156) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

(157) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina clorhidrato

(158) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

15 (159) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

(160) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-propil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

(161) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina,
citrato

(162) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il) ciclohexanamina,

20 citrato

(163) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

(164) 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

(165) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina,
citrato (1:4)

- (166) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (167) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (168) N,N-dimetil-4-(3-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (169) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (170) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato (2:3)
- 10 (171) 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico clorhidrato
- (172) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)ácido butanóico clorhidrato
- (173) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butan-1-ol clorhidrato
- 15 (174) 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato clorhidrato
- (175) 4-(2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato clorhidrato
- (176) 4-(2-(4-butel-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato clorhidrato
- (177) 4-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato clorhidrato
- (178) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)butil acetato clorhidrato
- 20 (179) 4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il) butil acetato clorhidrato
- (180) 3-(2-(4-benzil-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
- 25 (184) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propan-1-ol clorhidrato

- (185) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato clorhidrato
- (186) 3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)propil acetato clorhidrato
- (187) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2,5-diona
- (188) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2,5-diona
- 5 (189) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (4:3)
- (190) 4-(3-(2-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (191) Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-
10 triazol-4-carboxilato, citrato
- (192) Metil 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato, citrato
- (193) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 15 (194) 4-(3-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (195) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (196) 4-(3-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato (2:3)
20
- (197) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (198) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato

- (199) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (200) N,N-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (201) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (202) N,N-dimetil-4-(3-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (203) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (204) 4-(3-(2-(1H-benzo[d]imidazol-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 10 (205) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (206) 4-(3-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 15 (207) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (208) 4-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (209) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- 20 (210) N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(tiazolidin-3-i)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (211) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (212) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (213) 4-(3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 5 (214) 4-(3-(2-(1H-Pirazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (215) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (216) 4-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol -1-it)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 10 (217) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (218) N,N-dimetil-4-(3-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 15 (219) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol
- (220) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil acetato
- (221) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (222) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[3,2,c]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 20 (223) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (224) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- 25 (225) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato

- (226) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (227) 4-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (228) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-benzilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- (229) (±)-3-(4-(dimetilamino)-4-butilciclohex-1-enil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
- 5 (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
- (233) (±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzo[b]tiofeno-2-il)etanol, clorhidrato
- 10 (234) (±)-2-(3-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohex-1-enil)benzo[b]tiofeno-2-il)etanol, clorhidrato
- (235) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (236) 4-(1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (237) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)ciclohexanamina, clorhidrato
- 15 (238) 1-buto-N,N-dimetil-4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)ciclohexanamina, clorhidrato
- (239) (±)-4-(benzofurano-2-il)-1-benzil-N,N-dimetilciclohex-3-enamina, clorhidrato
- (240) (±)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzofurano-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- (241) (±)-2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)benzofurano-3-il)etanoetiol, citrato
- 20 (242) (±)-N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina, citrato
- (243) N,N-dimetil-4-(3-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-fenilciclohexanamina, citrato
- (244) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexanamina, citrato
- (246) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol
- 25

- (247) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxirano-2-ilmetil)-1H-indol-fenilciclohexanamina
- (248) 4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina
- (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
- 5 (251) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofeno-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- (252) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- (253) ($\pm$)-2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- 10 (254) ($\pm$)-2-(4-(metilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol
- (255) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(tiofeno-2-il)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol, citrato
- (256) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (257) N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (258) 2-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- 15 (259) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-fenilciclohexanamina hidrobromuro
- (260) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (261) 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (262) 1-(3-flúorfenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (263) ($\pm$)-2-(4-(dimetilamino)-4-(3-flúorfenil)-ciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol
- 20 (264) 2-(4-benzil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metil-1H-indol-5-ol, citrato
- (265) 2-(4-benzil-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-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato
- 25 (269) 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol, citrato

- (270) 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, cloridrato
- (271) 2-(4-(azetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)-3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol, cloridrato
- (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,
5 citrato
- (274) 1-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-metil-1H-indol-1-il)-3-(metilamino)propan-2-ol, citrato
- (275) 1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)uréia, citrato
- 10 (276) 1-benzil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)uréia, citrato
- (277) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil uréia, citrato
- (278) 1-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenil uréia, citrato
- (279) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) uréia,
15 citrato
- (280) 1-ciclopentil-3-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)uréia, citrato
- (281) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil) ciclopentano sulfonamida, citrato
- 20 (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)benzeno sulfonamida, citrato
- (284) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofeno-2-
25 sulfonamida, citrato

- (285) N-(2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)tiofeno-2-sulfonamida, citrato
- (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
- 5 (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)ciclohexanamina
- (290) 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- 10 (291) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, citrato
- (292) N-metil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina, 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)ciclohexanamina
- (295) N,N-dimetil-1-fenil-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)ciclohexanamina
- 15 (296) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxirano-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohex-3-enamina
- (297) N,N-dimetil-4-(3-metil-1-(oxirano-2-ilmetil)-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanamina, citrato
- (298) 1-(dimetilamino)-3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohex-1-enil)-3-metil-1H-indol-1-il)propan-2-ol, citrato
- 20 (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)
- 25 cloridrato

(302) 1-benzil-N,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina; cloridrato

(303) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il)ciclohexanamina, cloridrato

(304) N,N-dimetil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofeno-2-il)ciclohexanamina, cloridrato

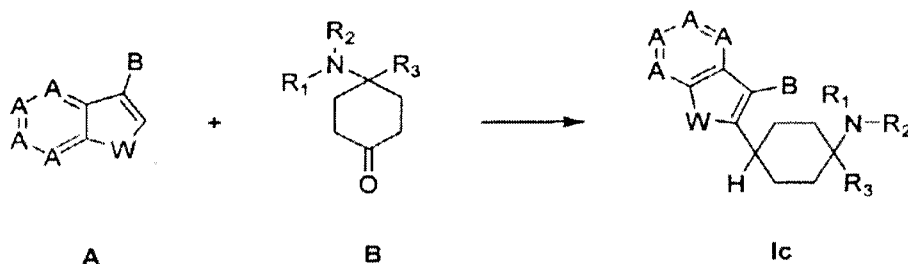
(305) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina

(306) N-metil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)ciclohexanamina

(307) 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1H-indol-3-il)etanol.

Em forma de razemato; dos enantiômeros, diastereómeros, mesclas de enantiômeros o diastereómeros ou de um solo enantiômero o diastereómero; das bases e/o sais de ácidos fisiologicamente ativos.

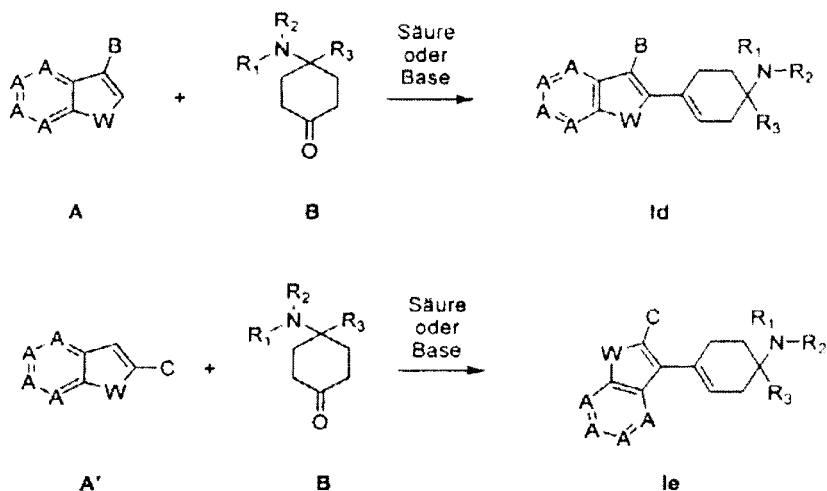
12. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO O DE DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS DE A FÓRMULA IC



caracterizado pelas ketonas de a fórmula geral B com os héteroaromáticos de a fórmula general A podem transformar-se em solventes orgânicos o compostos de solventes orgânicos, por exemplo, etilacetato, cloroformo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietiéter (Et₂O), acetonitrilo (MeCN) o nitrometano com a adição de um ácido orgânico ou inorgânico, por exemplo, HCl, HBr, ácido trifluorometanosulfônico, ácido metanosulfônico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ou sem dissolventes em ácidos orgânicos ou inorgânicos o compostos de ácidos

orgânicos ou inorgânicos a temperaturas entre 0 °C e 150 °C, dado o caso, empregando uma radiação de microondas e logo com a adição de um redutor orgânico ou inorgânico, por exemplo, trietilsilano ou pó de estanho, a temperaturas entre 0 °C e 150 °C, dado o caso empregando radiação de microondas.

5 **13. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE HETEROARIL DERIVADOS**, da fórmula geral Id ou Ie.

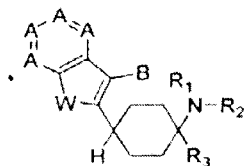


caracterizado pelos heteroaromatos de a fórmula general A ou A' com as ciclohexanonas de a fórmula geral B podem transformar se em solventes orgânicos o

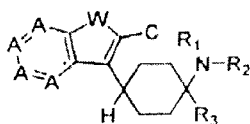
10 compostos de solventes, por exemplo, cloroformo, diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietiléter (Et₂O), acetonitrilo (MeCN) ou nitrometano com a adição de ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, HCl, HBr, ácido trifluorometanosulfônico, ácido metanosulfônico, ácido acético, ácido trifluoroacético a temperaturas entre 0 °C e 105 °C e, dado o caso, empregando radiação de

15 microondas. os heteroaromatos de a fórmula general A ou A' com as ciclohexanonas de a fórmula general B podem transformar se em um solvente orgânico, por exemplo, metanol, a temperaturas entre 0 °C e 105 °C com a adição de uma base, como por exemplo, KOH ou NaOH.

14. **MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS**, caracterizado pelas fórmulas gerais Ic ou If



Ic



If

mediante redução dos compostos Id ou le com hidrogeno em forma de HBr / ácido acético glacial / Sn ou HCl / Sn (hidrogeno nascente) ou H_2 em presenca de um catalisador metálico, como por exemplo, paladio ao carbono, platino ao carbono, óxido platínico, níquel Ranee, ródio ou complexos de rutênio em um solvente adequado ou uma mescla de solventes adequada, como metanol, etanol, acetona, etiléter de ácido acético, HBr ou ácido acético a temperaturas entre 0 °C e 150 °C.

15. **MEDICAMENTO QUE CONTEM QUANDO MÍNIMO UM DERIVADO DE HETEROARIL SUBSTITUÍDO**, conforme as reivindicações 1 a 11, dado o caso, **caracterizado** pela forma do seu razemato, de estereoisômeros puros, sobre todo de enantiômeros e diastereómeros, em uma proporção de mescla determinada; em forma de seus ácidos ou de suas bases ou em forma de seus sais, sobre todo de sais fisiologicamente compatíveis ou ácidos ou cátions fisiologicamente compatíveis; ou em forma dos seus solutos, sobre todo de hidratos; o que dado o caso contém aditivos e/o veículos adequados e/o dado o caso outros princípios ativos.

16. **UTILIZAÇÃO DE UM DERIVADO DE HETEROARIL SUBSTITUÍDO**, conforme uma das reivindicações 1 a 11, dado o caso, **caracterizado** pela forma de razemato, de estereoisômeros puros, sobre todo de enantiômeros e diastereómeros, em uma proporção de mescla determinada; em forma de seus ácidos ou suas bases ou em forma dos seus sais, sobre todo de sais fisiologicamente compatíveis ou ácidos ou

cátions fisiologicamente compatíveis; ou em forma de seus solventes, sobre todo de hidratos; para a preparação de um medicamento para ou tratamento da dor, sobre todo de dores agudos, neuropáticos, crônicos ou de dores por inflamação.

17. UTILIZAÇÃO DE UM DERIVADO DE HETEROARIL SUBSTITUÍDO, conforme

- 5 uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** por preparar um medicamento para ou tratamento de estados de angustia, estresse e síndromes relacionados com ou estresse, depressões, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, catalepsia, transtornos cognoscitivos gerais, problemas de aprendizagem e memória (como
- 10 nootrópicos), sintomas flogísticos, abuso e/o dependência de álcool e/o drogas e/o medicamentos, disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, acúfenos, prurito, falta de motilidade intestinal, transtornos de
- 15 alimentação, anorexia, obesidade, problemas locomotores, diarreia, caquexia, incontinência urinária e como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico e para administração concomitante em ou tratamento com analgésicos opióides ou com anestésicos, para diálise ou antidiurese, ansiólise, para modulação de a
- atividade motora, para modulação de a distribuição de neurotransmissores e ou tratamento de doenças degenerativas associadas, para ou tratamento de fenômenos de supressão e/o para a redução do potencial de toxicomania dos opiáceos.

RESUMO

DERIVADOS DE HETEROARIL SUBSTITUÍDOS. A presente invenção se refere a derivados de heteroaril substituídos, métodos para sua preparação, medicamentos que contém estes compostos e a utilização de derivados de heteroaril substituídos para a elaboração de medicamentos.