

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 215**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2009 E 09713839 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2254864**

54 Título: **Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

26.02.2008 EP 08003442

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

18.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHUNK, STEFAN;
ZEMOLKA, SASKIA;
LINZ, KLAUS;
ENGLBERGER, WERNER y
THEIL, FRITZ**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 496 215 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos para el tratamiento del dolor

5 La presente invención se refiere a derivados de 4-aminociclohexano sustituidos, a métodos para su producción, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de derivados de 4-aminociclohexano sustituidos para la producción de medicamentos.

10 El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (receptor similar al opioide, por sus siglas en inglés) (Meunier y col., Nature 377, 1995, p. 532-535) que forma parte de la familia de los receptores opioides y se encuentra en muchas regiones del cerebro y de la médula espinal y tiene gran afinidad por el receptor ORL-1. El receptor ORL-1 es homólogo a los receptores opioides μ , κ y δ y la secuencia de aminoácidos del péptido de nociceptina tiene una gran similitud con las de los péptidos de opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina ocasiona, debido al acoplamiento con proteínas $G_{i/o}$, una inhibición de la adenilato-ciclase (Meunier y col., Nature 377, 1995, p. 532-535).

15 Después de una administración intercerebroventricular, el péptido nociceptina demuestra una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y col., Science 270, 1995, p. 792-794). Estos resultados pueden explicarse como una inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., Neuroscience 75, 1996, p. 333-337). En este contexto se ha podido comprobar también una actividad ansiolítica de la nociceptina (Jenck y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

20 Por otro lado, también en diferentes modelos animales, en particular después una administración intratecal, se ha podido comprobar un efecto antinociceptivo de la nociceptina. La nociceptina tiene una actividad antinociceptiva en diferentes modelos de dolor, por ejemplo en el ensayo Tail-Flick (de retracción de cola) en el ratón (King y col., Neurosci. Lett, 223, 1997, 113-116). En modelos de dolor neuropático pudo comprobarse también una actividad antinociceptiva de la nociceptina que es particularmente interesante, ya que la actividad de nociceptina aumenta después de una axotomía de los nervios espinales. Esto contrasta con los opioides clásicos, cuya actividad disminuye en estas condiciones (Abdulla y Smith, J. Neurosci., 18, 1998, p. 9685 – 9694).

30 El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Aquí se encuadran, entre otros, los procesos de aprendizaje y formación de memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, p. 577-581), capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, p. 1858-1864) y numerosos otros procesos. En un artículo recopilatorio de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) se ilustra un conjunto de las indicaciones o procesos biológicos en los que el receptor ORL1 tiene o muy probablemente tiene un papel. Se mencionan, entre otros, la analgesia, estimulación y regulación de la ingesta alimenticia, influencia sobre los agonistas μ , como la morfina, tratamiento de síntomas de abstinencia, reducción del potencial de dependencia a opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la emisión de neurotransmisores, en particular del glutamato, serotonina y dopamina, y con ello enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, activación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, niveles electrolíticos, presión sanguínea arterial, enfermedades de retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos de relajación de las vías respiratorias, reflejo de micción (incontinencia urinaria). Se discute además el uso de agonistas y antagonistas como anoréticos, analgésicos (también en coadministración con opioides) o como nootrópicos.

45 Correspondientemente multifacéticas son las posibilidades de aplicación de los compuestos que se unen al receptor ORL1 y lo activan o inhiben. Además de éste, sin embargo, en el campo de la terapia del dolor, pero también en otras de las indicaciones referidas, tienen un papel importante los receptores opioides, como el receptor μ , pero también los otros subtipos de estos receptores opioides, a saber κ y δ . Correspondientemente, sería conveniente que el compuesto tuviera también actividad en estos receptores opioides.

50 En la terapia con opioides del dolor neuropático, normalmente los opioides deben administrarse a dosis más altas de lo que sería necesario para el tratamiento del dolor agudo. La desventaja para los pacientes es que usualmente sufren efectos secundarios más fuertes, típicos de opioides. Así, sería una ventaja encontrar compuestos para los cuales sea necesario administrar la dosis menor posible para el tratamiento del dolor neuropático, al menos no una dosis mayor que la necesaria para el tratamiento del dolor agudo.

55 En la WO20044043902 se describen de 4-hidroximetil-1-arilciclohexilamina. También se citan aquí derivados de indol, pero no se indican ejemplos de este tipo y tampoco se explica con mayor detalle cómo se enlaza el grupo indol a la estructura principal. Para cuatro compuestos donde R^5 denota fenilo o 4-fluorofenilo, se describen los datos de unión al receptor y para dos compuestos su efectividad en el ensayo Tail-flick, un modelo de dolor agudo. Sin embargo, con frecuencia el dolor agudo puede tratarse bien en comparación con

el dolor crónico o neuropático, de manera que existe una necesidad particular de nuevos medicamentos para el tratamiento del dolor crónico y neuropático.

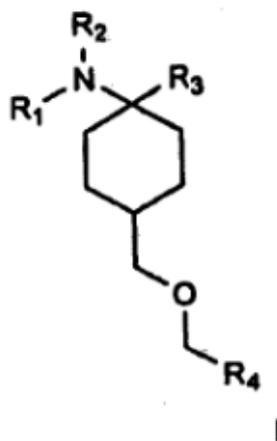
5 Existe además una necesidad de compuestos que tengan eventualmente una baja afinidad por el canal de iones hERG, el canal de iones de calcio tipo L (sitio de unión de fenilalquilamina, benzotiacepina, dihidropiridina) o el canal de sodio en el ensayo BTX (batracotoxina), ya que, en otro caso, esto puede interpretarse como una señal de efectos secundarios cardiovasculares. Además, la solubilidad en medio acuoso debe ser suficiente, ya que de lo contrario se puede obtener un efecto desfavorable sobre la biodisponibilidad. Además, la estabilidad química de los compuestos debe ser suficiente. Cuando los 10 compuestos no muestran una estabilidad suficiente frente al pH, UV u oxidación, esto puede tener efectos negativos sobre la estabilidad de almacenamiento y la biodisponibilidad oral. También es deseable un perfil PK/DK (farmacocinética/farmacodinámica), por ejemplo para que la duración del efecto no sea demasiado prolongada. Además, tampoco debe ser demasiado baja la estabilidad metabólica, lo que puede afectar a una biodisponibilidad mayor. También una acción recíproca débil o ausente con moléculas de transporte que participan en la absorción y la eliminación de medicamentos debe valorarse como indicación de una 15 biodisponibilidad mejorada y eventualmente efectos recíprocos bajos de los medicamentos. Además, también los efectos recíprocos con enzimas que participan en la descomposición y excreción de medicamentos deben ser lo menores posible, ya que los resultados de los ensayos señalan también que debe esperarse en todo caso efectos recíprocos bajos o nulos con los medicamentos.

20 La invención tiene como objetivo proporcionar compuestos apropiados para fines farmacéuticos y que ofrecen ventajas en comparación con los compuestos del estado de la técnica. Los compuestos deben ser apropiados en particular para el tratamiento del dolor crónico y neuropático.

Este objetivo se logra mediante el objeto de las reivindicaciones.

Sorprendentemente se descubrió que los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de fórmula general I son particularmente apropiados para el tratamiento del dolor crónico y neuropático.

25 Así, son objeto de la invención los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de fórmula general I,

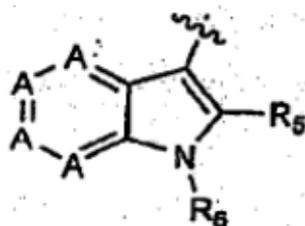


donde

R¹ y R² representan, independientemente uno de otro, metilo o H, o los grupos R¹ y R², junto con el átomo de N, forman un anillo y significan conjuntamente (CH₂)₃;

30 R³ significa fenilo, en cada caso no sustituido o monosustituido con F, Cl, CN, CH₃; tienilo; o n-butilo, no sustituido o mono o poli sustituido con OCH₃, OH, OC₂H₅, en particular con OCH₃;

R⁴ es



donde

A es N o CR⁷⁻¹⁰, donde A es N al menos una vez;

R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente, H, F, Cl, Br, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, tert-butilo, Si(etilo)₃, Si(metil)₂(tert-butil), SO₂CH₃, C(O)CH₃, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂, preferentemente Si(etilo)₃, Si(metil)₂(tert-butil), CN, CF₃, F, C(O)CH₃, SO₂CH₃ o CH₃; y

R⁶ representa H, CH₃ o C(O)CH₃.

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

En el sentido de la presente invención, las expresiones “alquilo(C₁₋₆)” y “alquilo(C₁₋₃)” comprenden grupos hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados de cadena lineal o ramificada que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos, de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C o 1, 2 o 3 átomos de C, es decir, alcanilos(C₁₋₅), alquénilos(C₂₋₅) y alquínilos(C₂₋₅), respectivamente alcanilos(C₁₋₃), alquénilos(C₂₋₃) y alquínilos(C₂₋₃). Los alquénilos tienen al menos un enlace doble C-C y los alquínilos al menos un enlace triple C-C. El alquilo se selecciona ventajosamente del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1-1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexilo, hexenilo o hexinilo. En el sentido de la presente invención es particularmente preferente metilo y etilo.

Para los fines de la presente invención, la expresión “cicloalquilo” significa hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono o polisustituidos. El cicloalquilo se selecciona ventajosamente del grupo que comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Particularmente preferentes son, en el sentido de la presente invención, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Por el término (CH₂)₃₋₆ debe entenderse -CH₂-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

En el sentido de la presente invención, la expresión “arilo” significa sistemas de anillos carbocíclicos de hasta 14 miembros de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, entre otros fenilos, naftilos y fenantrenilos. Los grupos arilo pueden estar condensados también con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar presente no sustituido o mono o polisustituido; los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y ubicarse en toda posición arbitraria y posible del arilo. Particularmente ventajosos son los grupos fenilo o naftilo.

La expresión “heteroarilo” designa un grupo aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos 1, opcionalmente también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos iguales o diferentes, y el heterociclo puede estar no sustituido o mono o polisustituido; en el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cada posición arbitraria y posible del heteroarilo. El heterociclo puede ser también parte de un sistema bi o policíclico de hasta 14 miembros de anillo. Heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo o oxadiazolilo; el enlace con los compuestos de estructura general I puede realizarse a través de cada miembro de anillo arbitrario y posible del grupo heteroarilo.

En el contexto de las definiciones de sustituyentes, “alquilo” significa “alquilo(C₁₋₆)” siempre que el “alquilo” no esté especificado con mayor detalle.

En referencia a “alquilo” se entiende por el término “sustituido” en el sentido de la presente invención la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquilarilo, NH-alquiheteroarilo, NH-alquil-OH, N(alquil)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquiheteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquiheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo,

O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo(C₁₋₆))₂, =O, =S; donde por grupos polisustituídos debe entenderse aquellos que están sustituidos o bien en diferentes o en los mismos átomos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃, o en diferentes sitios, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede realizarse con el mismo o con diferentes sustituyentes. Opcionalmente un sustituyente puede estar sustituido a su vez; O-alquilo comprende, entre otros, también -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH. En el sentido de la presente invención es preferente un alquilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, ciclopentilo, ciclohexilo, OC₂H₅ o N(CH₃)₂, en especial con F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂. Es particularmente preferente un alquilo sustituido con OH, OCH₃ u OC₂H₅.

En el sentido de la presente invención, con relación a "arilo", "indol", "pirrolo[2,3-b]piridino", "pirrolo[2,3-c]piridino", "pirrolo[3,2-c]piridino", "pirrolo[3,2-b]piridino" o "heteroarilo" se entiende por "mono o polisustituido" la mono o polisustitución, por ejemplo dos, tres, cuatro o cinco veces, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema cíclico por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquil)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, Si(alquil)₃, CF₃; alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; en el mismo u opcionalmente en diferentes átomos (un sustituyente puede estar sustituido opcionalmente a su vez). La sustitución múltiple se realiza con el mismo o con diferentes sustituyentes. Cuando el "arilo", "indol", "pirrolo[2,3-b]piridino", "pirrolo[2,3-c]piridino", "pirrolo[3,2-c]piridino", "pirrolo[3,2-b]piridino" o "heteroarilo" están sustituidos a su vez con un grupo arilo o heteroarilo enlazado opcionalmente mediante un puente, entonces este sustituyente, preferentemente, está a su vez no sustituido o mono o polisustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂.

En el sentido de la presente invención, es particularmente preferente que el "arilo", "indol", "pirrolo[2,3-b]piridino", "pirrolo[2,3-c]piridino", "pirrolo[3,2-c]piridino", "pirrolo[3,2-b]piridino" o "heteroarilo" están sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, tert-butilo, Si(etil)₃, Si(metil)₂-tert-butilo, SO₂CH₃, C(O)CH₃, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂.

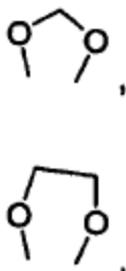
Por el término sal debe entenderse cualquier forma del principio activo de la invención en que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (catión o anión) o se encuentre en solución. Se debe entender por ello también complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que constituyen el complejo de unión iónica. En particular se entiende por ello (y esta también es una modalidad preferente de la presente invención) sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o con un catión fisiológicamente compatible.

Por el término "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entiende, en el sentido de la presente invención, sales de al menos uno de los compuestos de la invención –generalmente protonizados, por ejemplo en el nitrógeno, como catión, con al menos un anión que son fisiológicamente compatibles, en particular para la administración a humanos y/o mamíferos. En particular se entiende por ello, en el sentido de la presente invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, a saber, sales del respectivo principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, en particular para su administración a humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de ácidos determinados son sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutamínico, sacarínico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Son particularmente preferentes las sales clorhidrato, citrato y hemicitrato.

Por el término "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entiende, en el sentido de la presente invención, sales del respectivo principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, en particular para su administración a humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferentes clorhidrato y citrato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico,

mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutamínico, sacarínico, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

- 5 Por el término "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" se entiende, en el sentido de la presente invención, sales de al menos uno de los compuestos de la invención –generalmente de un ácido (desprotonizado), como anión, con al menos un catión –preferentemente inorgánico- que es fisiológicamente compatible, en particular para su administración a humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de amonio, en particular sales de (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, de magnesio o de calcio.
- 10 Por el término "sal formada con un catión fisiológicamente compatible" se entiende, en el sentido de la presente invención, sales con al menos uno de los respectivos compuestos, como anión, con al menos un catión inorgánico que es fisiológicamente compatible, en particular para su administración a humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de amonio, en particular sales de (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, de magnesio o de calcio.
- 15 En el sentido de la presente invención, son preferentes los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos donde "alquilo sustituido" denota la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=O)Oalquilo(C₁₋₆), fenilo o bencilo, y "arilo sustituido", "indol sustituido", "pirrolo[2,3-b]piridino sustituido", "pirrolo[2,3-c]piridino sustituido", "pirrolo[3,2-c]piridino sustituido", "pirrolo[3,2-b]piridino sustituido" o "heteroarilo sustituido" denotan una sustitución simple o múltiple, por ejemplo dos, tres o cuatro veces, de un o varios átomos de hidrógeno del sistema cíclico por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)-arilo; C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=O)NHalquilo(C₁₋₆), C(=O)-N-morfolino; C(=O)piperidino; C(=O)pirrolidino; C(=O)piperazino; NHSO₂alquilo(C₁₋₆), NHCOalquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, SO₂-alquilo, Si(alquil)₃, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃,
- 20
- 25

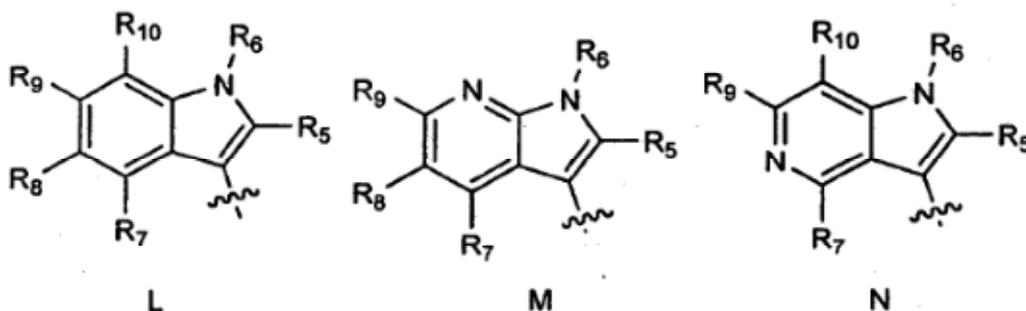


- 30 alquilo(C₁₋₆), benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, tienilo o furilo; donde los sustituyentes arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos, a su vez, con F, Cl, Br, I, -CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂,

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

Son especialmente preferentes los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos donde R¹ y R² significan, independientemente uno de otro, metilo o H, en particular metilo.

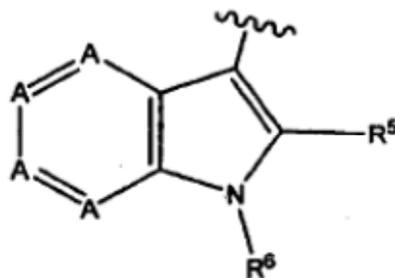
- 35 Son particularmente preferentes las estructuras donde R⁴ denota una estructura de entre L, M o N



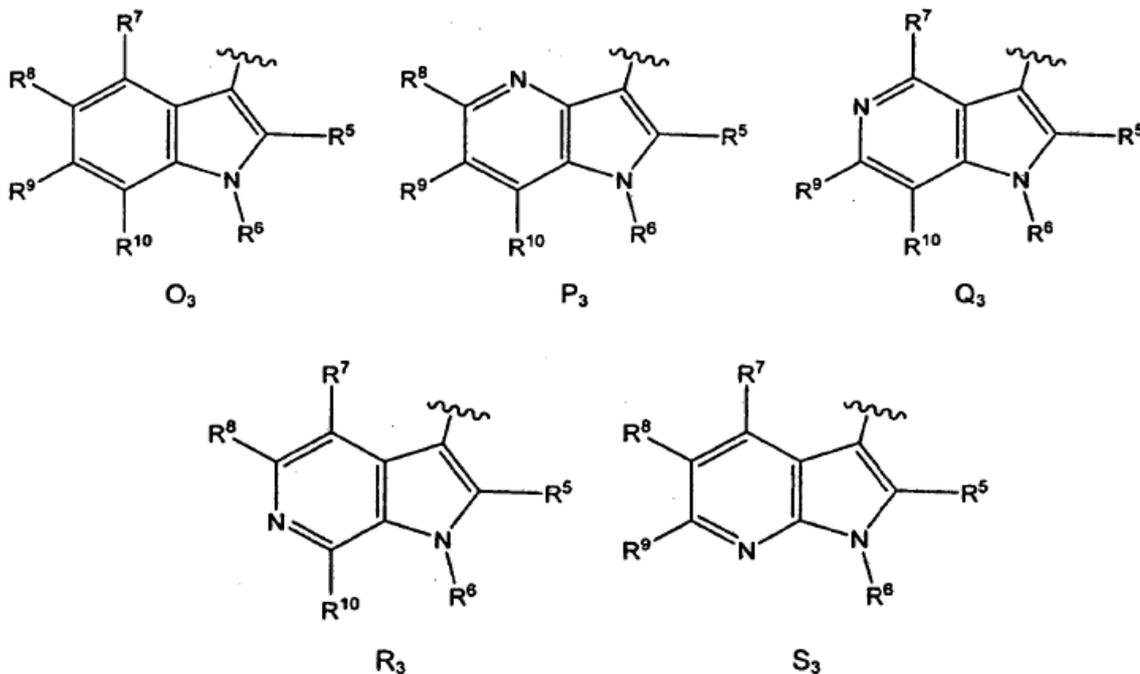
donde los grupos R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} denotan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , tert-butilo, Si(etilo)₃, Si(metil)₂(tert-butilo), SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$, en particular Si(etilo)₃, Si(metil)₂(tert-butilo), CN, CF_3 , F, $C(O)CH_3$, SO_2CH_3 o CH_3 , y R^6 es H, CH_3 o $C(O)CH_3$

5 donde preferentemente R^4 es la estructura de fórmula L.

Son también preferentes derivados de 4-aminociclohexano donde R^4



es una de las estructuras O_3 , P_3 , Q_3 , R_3 o S_3



10 Son particularmente preferentes los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos del grupo:

1. [1-fenil-4-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
2. [1-fenil-4-(1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 15 3. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-ciano-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
4. 1-fenil-4-(((5-ciano-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 20 5. 1-fenil-4-(((5-ciano-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
6. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
7. 1-fenil-4-(((5-trifluorometil-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 25 8. 1-fenil-4-(((5-trifluorometil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)

9. 1-fenil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
10. 1-fenil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 5 11. 1-fenil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
12. 4-(((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-fenil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 10 13. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
14. 1-fenil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
15. 4-(((1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-fenil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 15 16. 1-(3-(((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-1-il)etanona (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
17. 4-(((5-fluor-1-(metilsulfonil)-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 20 18. 1-fenil-4-[2-(terc-butildimetilsilanil)-1H-indol-3-ilmetoximetil]ciclohexil-dimetilamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
19. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
20. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 25 22. {1-bencil-4-[2-(terc-butildimetilsilanil)-1H-indol-3-ilmetoximetil]ciclohexil}-dimetilamina (en su caso diastereómero apolar)
23. [1-bencil-4-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (en su caso diastereómero apolar)
24. [1-bencil-4-(1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (en su caso diastereómero apolar)
- 30 25. 1-bencil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
26. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 35 27. 1-bencil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
28. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
29. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 40 30. 4-(((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
31. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 45 32. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
33. 4-(((1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
34. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
- 50 35. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
36. 4-(((1H-indol-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
- 55 37. 1-bencil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
38. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
39. 1-bencil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
- 60 40. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina, clorhidrato (en su caso diastereómero polar)
41. 4-(((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)
- 65 42. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero polar)

43. 1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
44. 4-(((1H-indol-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 5 45. 1-butil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
46. 1-butil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 10 47. 1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
48. 4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar);
49. 1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 15 50. 4-(((1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
51. 1-butil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N-metil-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 20 52. 1-butil-N-metil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
53. 1-butil-N-metil-4-(((2-(trietilsilil)-5-(trifluormetil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
54. 1-butil-N-metil-4-(((5-(trifluormetil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (en su caso diastereómero apolar)
- 25 55. 4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
56. 4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 30 57. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
58. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-1H-indol (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
60. 4-(((5-fluor-1-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 35 61. 4-(((5-fluor-1-metil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
62. 4-(((5-fluor-1-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 40 63. 1-(3-(((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-1H-indol-1-il)-etanona (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
64. 4-(((2-terc-butil-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
65. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
- 45 66. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)
67. 4-(((2-terc-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (en su caso uno de dos diastereómeros posibles)

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

Las sustancias de la invención son particularmente apropiadas para el tratamiento del dolor neuropático. Así, otro objeto de la invención son medicamentos que contienen al menos un derivado de 4-aminociclohexano sustituido según la invención y opcionalmente adyuvantes y/o aditivos apropiados y/o opcionalmente otros principios activos.

Los medicamentos de la invención contienen, además de al menos un derivado de 4-aminociclohexano sustituido de la invención, opcionalmente adyuvantes y aditivos apropiados, así como también excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglomerantes y pueden administrarse en formas líquidas, como soluciones inyectables, gotas o jarabes, en formas semisólidas como granulados, comprimidos, pelets, adhesivos, cápsulas, parches/parches de rociado o aerosoles. La selección de los adyuvantes etc., así como de la cantidad a emplear de los mismos depende de si el fármaco se administra vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, en la

piel, las mucosas o en los ojos. Son apropiadas para la administración oral las preparaciones en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y sueros, mientras que para la administración parenteral, tópica e inhalatoria son apropiadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, y también espráis. Los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, eventualmente con adición de agentes que promueven la penetración de la piel, son preparaciones de administración percutánea apropiadas. Las preparaciones de administración oral o percutánea pueden liberar los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de la invención en forma retardada. Los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de la invención pueden administrarse también como formas de depósito parenteral de acción prolongada, por ejemplo, como implantes o bombas implantadas. En principio es posible añadir a los medicamentos de la invención otras sustancias activas conocidas del experto en la materia.

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Habitualmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un derivado de 4-aminociclohexano sustituido de la invención.

En una realización preferente del medicamento, el derivado de 4-aminociclohexano sustituido de la invención está presente como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Los compuestos son particularmente apropiados para el tratamiento del dolor neuropático, en particular dolor polineuropático diabético o dolor en neuralgia post-herpes zoster. Correspondientemente los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de la invención pueden emplearse para la producción de un medicamento para el tratamiento de dolor, en particular del dolor neuropático o crónico, en particular del dolor por polineuropatía diabética o dolor por neuralgia post-herpes zoster.

Por tanto, otro objeto de la invención es el uso de un derivado de 4-aminociclohexano sustituido para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático o crónico, en particular dolor por polineuropatía diabética o dolor en neuralgia post-herpes zoster.

Otro objeto de la invención es el uso de un derivado de 4-aminociclohexano sustituido para la producción de un medicamento para el tratamiento de estados de angustia, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas en general, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o de drogas y/o de medicamentos, disfunción sexual, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinito, prurito, migraña, disfunciones auditivas, motilidad intestinal deficiente, ingesta alimenticia anormal, anorexia, obesidad, disfunciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, respectivamente, como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, para la coadministración en un tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis y antinatriuresis, ansiolisis, para modular la actividad motora, para modular la emisión de neurotransmisores y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ella, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de dependencia a opioides.

En uno de los usos anteriores, puede ser preferente que el derivado de 4-aminociclohexano sustituido esté presente como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su utilización en un procedimiento de tratamiento, en particular de una de las indicaciones referidas, en un mamífero no humano o un ser humano que requiera un tratamiento contra el dolor, en particular dolor neuropático, mediante la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un derivado de 4-aminociclohexano sustituido de la invención o de un medicamento según la invención.

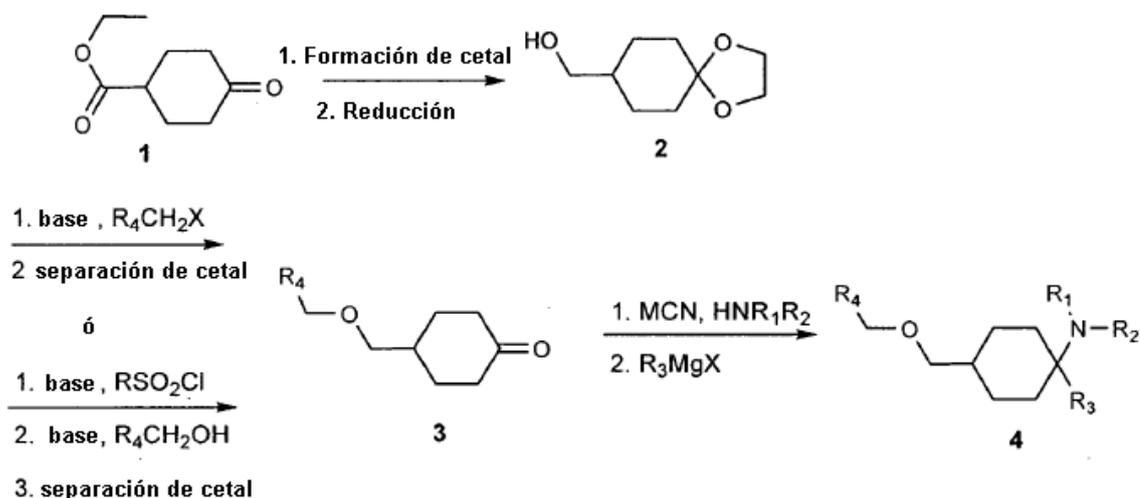
Otro objeto de la presente invención es un método para la producción de los compuestos de 4-aminociclohexano sustituidos de la invención. Las sustancias químicas y los reactivos usados en las transformaciones pueden ser adquiridos comercialmente o pueden ser producidos en cada caso por métodos conocidos por el especialista en la materia.

Método general para la preparación de los compuestos de fórmula general I

En los métodos I y II se emplea la 4-hidroximetil-ciclohexanona 2 protegida con cetal, que se obtiene a partir del 4-ciclohexanoato de etilo 1 mediante transformación con etilenglicol en presencia de ácidos de Brønsted, por ejemplo ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico, o de ácidos sólidos, como resinas de intercambio iónico ácidas en disolventes orgánicos de alto punto de ebullición, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, a temperaturas entre 20 y 130°C, y posterior transformación en un medio reductor, por ejemplo hidruro como

borohidruro de sodio o litio, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, hidruro de diisobutil-aluminio, brohidruro de tri(sec-butil)-litio (L-Selectride®) o hidruro de litio-aluminio, opcionalmente en presencia de ácidos de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$, $Ni(OAc)_2$ o $CoCl_2$, en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano o metil t-butil éter, a temperaturas entre 0 y 10°C.

5 Método I:



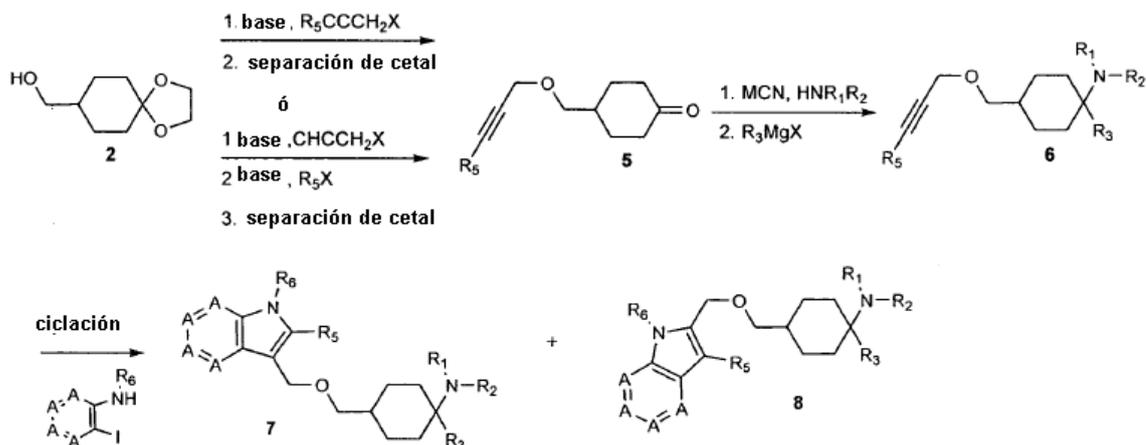
La transformación de la 4-hidroximetil-ciclohexanona 2 protegida con cetal en las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 3 puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo terc-butanolato de potasio, metanolato o etanolato de sodio, hidruro de litio o de sodio, hidróxido de potasio o de sodio, esponja de protones, butil-litio u otros compuestos organometálicos, como reactivos de Grignard, por ejemplo cloruro o bromuro de etilmagnesio, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, y con un medio de alquilación R^4CH_2X con $X = Cl, Br$, a temperaturas entre -10 y 120°C. Finalmente puede realizarse una separación de cetal en medio acuoso o disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, acetona o butanona, o mezclas de ambos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, HBr, H_2SO_4 , $HClO_4$ o H_3PO_4 , o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido trifluorometanoico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico o tosilato de piridinio, opcionalmente en presencia de $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$, a temperaturas entre 20 y 80°C.

Alternativamente, puede realizarse la transformación de la 4-hidroximetil-ciclohexanona 2 protegida con cetal en las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 3 en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base orgánica, por ejemplo una base de Hünig, N-metil-piperidina, piridina, trietilamina o N-metilmorfolina, y un cloruro de ácido trifluorometanosulfónico, a temperaturas entre 20 y 80°C. La etapa intermedia obtenida puede transformarse con una mezcla de alcoholes R^4CH_2OH en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo terc-butanolato de potasio, metanolato o etanolato sódico, hidruro de litio o de sodio, hidróxido de potasio o de sodio, esponja de protones, butil-litio, o de otros compuestos organometálicos básicos como reactivos de Grignard, por ejemplo cloruro o bromuro de etilmagnesio, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, a temperaturas entre -10 y 120°C. Finalmente puede realizarse una separación de cetal en medio acuoso o disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, acetona o butanona, o mezclas de ambos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, HBr, H_2SO_4 , $HClO_4$ o H_3PO_4 , o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido trifluorometanoico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico o tosilato de piridinio, opcionalmente en presencia de $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$, a temperaturas entre 20 y 80°C.

La transformación de las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 3 en los derivados de 4-hidroximetilciclohexilamina 1-sustituidos de la invención puede realizarse en medio acuoso o en disolventes orgánicos, como metanol, etanol, n-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano, o mezclas de estos dos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, HBr, H_2SO_4 , $HClO_4$ o H_3PO_4 , o de una fuente de cianuro, por ejemplo cianuro sódico o potásico, cianuro de zinc, cianuro de trimetilsililo, acetona

cianhidrina, y una amina HNR^1R^2 o su clorhidrato $\text{HNR}^1\text{R}^2 \cdot \text{HCl}$, a temperaturas entre 20 y 60°C. A continuación puede transformarse la etapa intermedia obtenida en disolventes orgánicos, por ejemplo hexano, pentano, tolueno, éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano o metil t-butil éter, con un reactivo de Grignard MgXR^3 con $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$, a temperaturas entre -10 y 40°C.

5 Método II:



La transformación de la 4-hidroximetilciclohexanona 2 protegida con cetal en las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 5 puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo terc-butanolato de potasio, metanolato o etanolato de sodio, hidruro de litio o de sodio, hidróxido de potasio o de sodio, esponja de protones, butil-litio, u otros compuestos organometálicos como reactivos de Grignard, por ejemplo cloruro o bromuro de etilmagnesio, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, cloruro de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio y con un medio de alquilación $\text{R}^5\text{CCCH}_2\text{X}$ con $\text{X} = \text{Cl, Br}$, a temperaturas entre -10 y 120°C. Finalmente puede realizarse una separación de cetal en medio acuoso o disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, acetona o butanona, o mezclas de ambos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , HClO_4 o H_3PO_4 , o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido trifluorometanoico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico o tosilato de piridinio, opcionalmente en presencia de PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, a temperaturas entre 20 y 80°C.

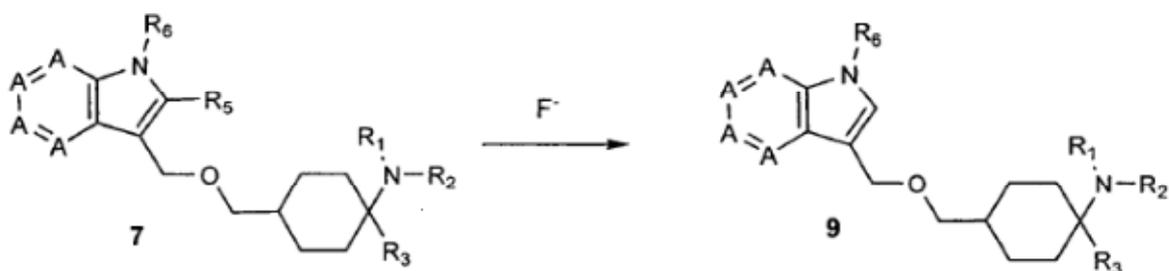
Alternativamente puede realizarse la transformación de la 4-hidroximetil-ciclohexanona 2 protegida con cetal en las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 5 en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo terc-butanolato de potasio, metanolato o etanolato sódico, hidruro de litio o de sodio, hidróxido de potasio o de sodio, esponja de protones, butillitio, o de otros compuestos organometálicos básicos como reactivos de Grignard, por ejemplo cloruro o bromuro de etilmagnesio, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, cloruro de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, y con un medio de alquilación HCCCH_2X con $\text{X} = \text{Cl, Br, OSO}_2\text{CH}_3$, OSO_2 -p-tolueno, a temperaturas entre -10 y 120°C. La etapa intermedia obtenida puede transformarse, en disolventes orgánicos, por ejemplo hexano, pentano, éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano o metil t-butil éter, en presencia de una base, por ejemplo amida de sodio, diisopropilamida de litio, butillitio u otro compuesto organometálico básico como reactivos de Grignard, por ejemplo, cloruro o bromuro de etilmagnesio, con los electrófilos R^5X con $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$, a temperaturas entre -80 y 20°C.

Finalmente puede realizarse una separación de cetal en medio acuoso o disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, acetona o butanona, o mezclas de ambos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , HClO_4 o H_3PO_4 , o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido trifluorometanoico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico o tosilato de piridinio, opcionalmente en presencia de PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, a temperaturas entre 20 y 80°C.

La transformación de las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 5 en los derivados de 4-alquinoximetil-ciclohexilamina 1-sustituidos de fórmula general 6 puede realizarse en medio acuoso o en disolventes orgánicos, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano, o mezclas de estos dos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo HCl , HBr , H_2SO_4 , HClO_4 o H_3PO_4 , de una fuente de cianuro, por ejemplo cianuro sódico o potásico, cianuro de zinc, cianuro de

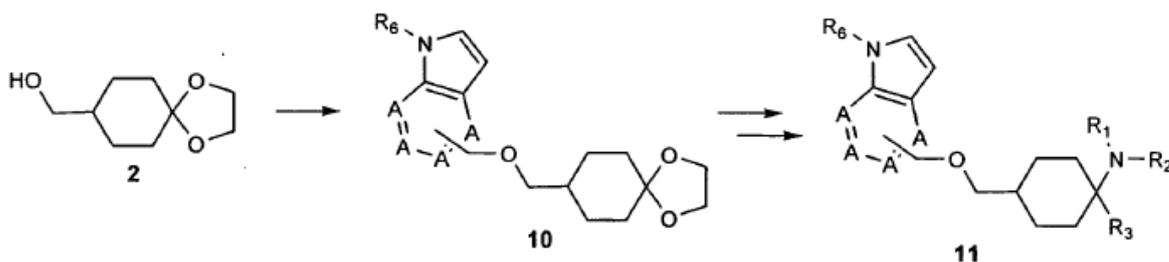
trimetilsililo, acetona cianhidrina, y una amina HNR^1R^2 , o su clorhidrato $\text{HNR}^1\text{R}^2\cdot\text{HCl}$, a temperaturas entre 20 y 60°C. A continuación puede transformarse la etapa intermedia obtenida en disolventes orgánicos, por ejemplo hexano, pentano, tolueno, éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano o metil t-butil éter, con un reactivo de Grignard MgXR^3 con $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$, a temperaturas entre -10 y 40°C.

- 5 La transformación de los derivados de 4-alquinoximetil-ciclohexilamina 1-sustituídos de fórmula general 6 en los derivados de 4-hidroximetil-ciclohexilamina 1-sustituídos de la invención de fórmula general 7 y 8 puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahydrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xileno, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio, de potasio o de cesio o fosfato potásico, en presencia de PdCl_2 , Pd(OAc)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o de cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidén]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI®), opcionalmente en presencia de ligantes adicionales, por ejemplo trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-*t*-butilfosfina, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio, a temperaturas entre 60 y 180°C, también con apoyo de microondas. Los productos 7 y 8 pueden obtenerse en forma individual o como mezclas y pueden ser purificados opcionalmente mediante cromatografía en columna.



- 20 La transformación de los derivados de 4-hidroximetil-ciclohexilamina 1-sustituídos de fórmula general 7 en los derivados de 4-hidroximetil-ciclohexilamina 1-sustituídos de la invención de fórmula general 9 puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo hexano, pentano, éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano, metil t-butil éter, acetonitrilo, dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una fuente de fluoruro, por ejemplo fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de benciltrimetilamonio o de HF-piridina, opcionalmente en presencia de reactivos deshidratantes, por ejemplo criba molecular 4A, a temperaturas entre 20 y 80°C.

25 **Método III:**



- 30 La transformación de la 4-hidroximetil-ciclohexanona 2 protegida con cetal en las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 10 puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahydrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo terc-butanolato de potasio, metanolato o etanolato de sodio, hidruro de litio o de sodio, hidróxido de potasio o de sodio, esponja de protones, butil-litio, o de otros compuestos organometálicos como reactivos de Grignard, por ejemplo cloruro o bromuro de etilmagnesio, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio, yoduro de tetra-*n*-butilamonio y con un medio de alquilación $\text{R}^4\text{CH}_2\text{X}$ con $\text{X} = \text{Cl, Br}$, a temperaturas entre -10 y 120°C.

- 35 Las demás etapas para obtener los derivados de 4-aminociclohexano 1-sustituídos de la invención de fórmula general 11 pueden realizarse análogamente a los métodos I y II.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, no deben interpretarse, sin embargo, en sentido limitante.

Ejemplos

1) Síntesis de los elementos constituyentes

Elemento *constituyente* 1: 4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-1-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo (Nit-01)

Etapa 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo

5 Una solución de 4-oxociclohexanoato de etilo (27,6 g, 162 mmol), etilenglicol (35,3 g, 31,7 ml, 569 mmol) y ácido p-toluensulfónico (360 mg, 1,89 mmol) en tolueno (80 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. A continuación se vertió la solución reactiva en dietil éter (150 ml) y se lavó con agua, una disolución de bicarbonato sódico al 5% y una disolución saturada de cloruro sódico (150 ml). La fase orgánica se secó en sulfato sódico y se concentró en vacío. Rendimiento: 33 g (95%), aceite incoloro

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,17 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,41-1,69 (m, 6H); 1,77-1,82 (m, 1 H); 2,28-2,40 (m, 2H); 3,84 (s, 4H); 4,04 (dd, 2H, J = 6,8, 14,6 Hz).

Etapa 2: (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metanol

15 Se mezcló una separación por gravedad de hidruro de litioaluminio (3,50 g, 93,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), bajo argón a 65°C, gota a gota, con una solución de etil éster de ácido 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxílico (9,72 g, 45,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se agitó a continuación 3 h a reflujo. Después de adicionar agua (6 ml) e hidróxido sódico 4N (1,5 ml), se filtró el precipitado y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se secó en sulfato sódico y se concentró en vacío. Rendimiento: 6,52 g (84%), aceite incoloro

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,03-1,18 (m, 2H); 1,30-1,18 (m, 3H); 1,59-1,70 (m, 4H); 3,21 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 3,83 (s, 4H); 4,40 (t, 1H, J = 5,3 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 26,4; 33,8; 38,7; 63,4; 63,5; 66,7; 108,3

Etapa 3: 8-((prop-2-iniloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]-decano

25 A una solución enfriada a 0°C de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metanol (5,24 g, 30,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se adicionó una dispersión al 60% de hidruro sódico (1,40 g, 36,7 mmol) en aceite mineral y la mezcla se hirvió 90 min a reflujo. A continuación se enfrió la solución reactiva a 0°C y se mezcló, uno tras otro, con yoduro de tetra-n-butilamonio (241 mg, 0,63 mmol) y una solución al 80% de bromuro de propargilo en tolueno (10,8 g, 8,12 ml, 91,2 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue concentrada a continuación en vacío, el residuo se mezcló con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (6,75 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 4,31 g (67%), aceite

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,10-1,24 (m, 2H); 1,42 (dt, 2H, J = 12,6, 3,7 Hz); 1,49-1,60 (m, 1 H); 1,65 (d, 4H, J = 10,1 Hz); 3,26 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 3,39 (t, 1 H, J = 2,3 Hz); 3,83 (s, 4H); 4,09 (d, 2H, J = 2,4 Hz)

Etapa 4: (3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetoxi)prop-1-inil)(terc-butildimetilsilano

35 A una solución de 8-((prop-2-iniloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]-decano (4,30 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se adicionó gota a gota, a -75°C bajo argón, una solución 2,5M de n-butillitio en n-hexano (8,5 ml, 21,2 mmol). La mezcla reactiva se calentó a 0°C y se agitó durante 1h a esta temperatura. Después de enfriar nuevamente a -75°C, se adicionó gota a gota una solución de terc-butildimetilclorosilano (3,16 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). La mezcla reactiva fue calentada a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio (25 ml), la suspensión se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. Rendimiento: 6,08 g (92%), aceite marrón,

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,09 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,10-1,22 (m, 2H); 1,35-1,47 (m, 2H); 1,50- 1,60 (m, 1 H); 1,64 (d, 4H, J = 10,6 Hz); 3,28 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 3,83 (s, 4H); 4,13 (s, 2H)

45 Etapa 5: 4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanona

50 Una solución de (3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetoxi)prop-1-inil)(terc-butildimetilsilano (1,55 g, 4,77 mmol) en acetona (80 ml) se mezcló con ácido clorhídrico 1N (15 ml) y se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se mezcló a continuación con hidróxido sódico 1N (16 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (1,30 g) fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano 81:9). Rendimiento: 1,01 g (75%), aceite incoloro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,09 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 1,66-1,44 (m, 2H); 1,90-2,10 (m, 3H); 2,14-2,23 (m, 2H); 2,37 (dt, 2H, J = 13,9, 5,9 Hz); 3,37 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,17 (s, 2H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -4,8; 16,0; 25,8; 28,8; 35,1; 39,6; 58,2; 73,0; 88,4; 103,5; 210,6

Etapas 6: 4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-1-(dimetilamino)-ciclohexanocarbonitrilo

- 5 A una solución 4N de ácido clorhídrico enfriada a 0°C y metanol (2,9 ml) se adicionó una disolución acuosa al 40% de dimetilamina (11,7 ml, 88,9 mmol) y a continuación una solución de 4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-ciclohexanona (5,19 g, 18,5 mmol) en metanol (20 ml). Esta mezcla se mezcló con cianuro potásico (2,90 g, 44,4 mmol) y se agitó 5d a temperatura ambiente. Después de añadir agua (30 ml), se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 5,82 g (94%), aceite marrón

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,088 y 0,09 (2 s, 6H); 0,09 y 0,92 (2 s, 9H); 1,05-1,21 (m, 2H); 1,26-1,57 (m, 3H); 1,63-1,83 (m, 2H); 2,20 (s, 2H); 2,24 (s, 6H); 3,27-3,32 (m, 2H); 4,13 y 4,15 (2 s, 2H). La proporción de isómeros era de aproximadamente 2:3

- 15 **Elemento constitutivo nitrilo 2: 1-(dimetilamino)-4-((3-trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanocarbonitrilo (Nit-02)**

Etapas 1: (3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetoxi)prop-1-inil)trietilsilano

- 20 A una solución de 8-((prop-2-iniloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (etapas 3, elemento constitutivo nitrilo 1) (6,1 g, 29,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se adicionó gota a gota, a -75°C, una solución 2,5M de n-butililitio en n-hexano. La mezcla reactiva se calentó a 0°C y se agitó durante 1h a esta temperatura. Después de enfriar nuevamente a -75°C, se adicionó, gota a gota, una solución de clortrietilsilano (4,5 g, 29,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). La mezcla reactiva se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml), se extrajo la suspensión con dietil éter (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. Rendimiento: 8,92 g (95%), aceite marrón

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,57 (q, 6 H, J = 7,9, 8,1 Hz); 0,95 (t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,10-1,24 (m, 2H); 1,42 (dd, 2H, J = 9,3, 12,5 Hz); 1,52-1,60 (m, 1 H); 1,64 (d, 4H, J = 10,6 Hz); 3,29 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 3,83 (s, 4H); 4,13 (s, 2H),

Etapas 2: 4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanona

- 30 Una solución de (3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetoxi)prop-1-inil)trietilsilano (8,40 g, 25,9mmol) en acetona (160 ml) se mezcló con una solución 1M de ácido clorhídrico (70 ml) y se agitó 6h a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue extraída a continuación con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (7,24 g) fue purificado por cromatografía flash (400 g, 7,6 x 20 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (8,5:1,5). Rendimiento: 5,10 g (66%), aceite amarillento.

- 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,58 (q, 6H, J = 7,9, 8,1 Hz); 0,96 (t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,36 (dq, 2H, J = aproximadamente 4, 13,0 Hz); 1,92-2,10 (m, 3H); 2,19 (br d, 2H, J = 14,4 Hz); 2,37 (dt, 2H, J = 5,8, 13,5 Hz); 3,38 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,17 (s, 2H)

Etapas 3 (método 1): 1-(dimetilamino)-4-((3-trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-ciclohexanocarbonitrilo (Nit-02)

- 40 A una solución 4N de ácido clorhídrico (10,8 ml) enfriada a 0°C y metanol (12 ml) se adicionó una solución acuosa al 40% de dimetilamina (26,4 ml, 192 mmol) y a continuación una solución de 4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanona (12,1 g, 43,1 mmol) en metanol (50 ml). Esta mezcla fue mezclada con cianuro potásico (6,81 g, 102 mmol) y se agitó 2h a temperatura ambiente. Después de añadir agua (200 ml), se extrajo con dietil éter (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 12,7 g (88%), aceite amarillento

- 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,57 y 0,78 (2 q, 6H, J = 7,8 Hz); 0,95 y 0,96 (2 t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,04-1,50 (m, 5H); 1,65-1,85 (m, 3H); 2,07 (br d, 1 H, J = 13,6 Hz); 2,20 y 2,24 (2 s, 6H); 3,29 (d, 1 H, J = 6,4 Hz); 3,32 (d, 1 H, J = 6,2 Hz); 4,13 y 4,15 (2 s, 2H)

Etapas 3 (método 2): 1-(dimetilamino)-4-((3-trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-ciclohexanocarbonitrilo (Nit-02)

- 50 A una solución 4N de ácido clorhídrico (1,1 ml) enfriada a 0°C y una solución acuosa al 40% dimetilamina (2,5 ml, 19,2 mmol) se adicionó una solución de 4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanona (1,12 g, 4 mmol). Esta mezcla fue mezclada con cianuro potásico (624 mg, 9,6 mmol) y se agitó 5d a temperatura

ambiente. Después de añadir agua (10 ml), se extrajo con dietil éter (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 1,04 g (78%), aceite incoloro

5 **Elemento constitutivo nitrilo 3: 4-but-2-iniloximetil-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo (Nit-03) (mezcla de diastereómeros)**

Etapa 1: 8-but-2-iniloximetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

10 A una solución de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metanol (etapa 2, elemento constitutivo nitrilo 1) (8,6 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se adicionó, bajo enfriamiento con hielo, una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral (2,1 g, 55 mmol). La mezcla se agitó 1,5h a reflujo y se enfrió a continuación a 0°C y se mezcló gota a gota con una solución de 1-bromobut-2-ino (19,2 g, 144 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el tetrahidrofurano se eliminó a continuación por destilación en vacío. El residuo se mezcló con agua (140 ml) y se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (15,0 g) fue purificado por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,6 cm) con ciclohexano/ acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 4,47 g (40%), aceite amarillento

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,10-1,23 (m, 2 H); 1,36-1,47 (m, 2 H); 1,54 (m, 1 H); 1,64 (d, 4H, J = 10,2 Hz); 1,81 (t, 3 H1 J = 2,3 Hz); 3,24 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,83 (s, 4H); 4,04 (q, 2H1 J = 2,3 Hz)

Etapa 2: 4-but-2-iniloximetilciclohexanona

20 Una solución de 8-but-2-iniloximetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (4,75 g, 21,1 mmol) en acetona (150 ml) fue mezclada con ácido clorhídrico 2M (56 ml) y se agitó 48 h a temperatura ambiente. La acetona se eliminó a continuación por destilación en vacío, el residuo se ajustó a alcalino con hidróxido sódico 4M y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 3,59 g (84%), aceite amarillento

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,26-1,44 (m, 2H); 1,82 (t, 3H, J = 2,3 Hz); 1,90-2,02 (m, 3H); 2,14- 2,24 (m, 2H); 2,37 (dt, 2H, J = 13,6, 5,9 Hz); 3,33 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,08 (q, 2H, J = 2,3 Hz)

Etapa 3: 4-but-2-iniloximetil-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo (Nit-03) (mezcla de diastereómeros)

30 A una solución 4M de ácido clorhídrico (4,96 ml) y metanol (5,3 ml) enfiada a 0°C se adicionó una solución acuosa al 40% de dimetilamina (12,12 ml) y a continuación una solución de 4-but-2-iniloximetilciclohexanona (3,57 g, 19,8 mmol) en metanol (23,6 ml). Esta mezcla se mezcló a continuación con cianuro potásico (3,12 g, 46,8 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua (90 ml), se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en una proporción de aproximadamente 2:1. Rendimiento: 4,16 g (89%), aceite amarillento

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,06-1,20 (m, 1,3H); 1,22-1,40 (m, 2H); 1,42-1,60 (m, 2,3H); 1,62- 1,74 (m, 1 H); 1,816 y 1,823 (2 t, 3H, J = 2,4 Hz); 2,09 (m, 0,7H); 2,18-2,25 (m, 1,7H); 2,21 y 2,24 (2s, 6H); 3,23 (d, 0,7H, J = 6,4 Hz); 3,27 (d, 1,3H, J = 6,4 Hz); 4,04 (q, 0,7H, J = 2,4 Hz); 4,06 (q, 1,3H, J = 2,4 Hz)

Elemento constitutivo nitrilo 4: 1-(dimetilamino)-4-((4,4-dimetilpent-2-iniloxi)-metil)ciclohexanocarbonitrilo (Nit-04) (mezcla de diastereómeros)

Etapa 1: 4,4-dimetilpent-2-in-1-ol

40 Una solución 2,5M de n-butillitio (19,5 g, 122 ml, 304 mmol) en hexano fue adicionada lentamente gota a gota a 0°C, bajo argón, a una solución de 3,3-dimetil-1-butino (25,0 g, 304 mmol) en dietil éter absoluto (125 ml). A continuación se adicionó gota a gota tetrahidrofurano absoluto (100 ml), la solución reactiva se calentó a temperatura ambiente, se mezcló durante 45min por porciones con paraformaldehído (11,5 g, 383 mmol), a continuación se agitó durante 4h a reflujo y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva de vertió en agua (1 l), las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con dietil éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro de amonio y una disolución saturada de cloruro sódico (cada vez 100 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró cuidadosamente, a causa del punto de ebullición bajo del producto (P. eb.=140°C a presión normal, 68-69°C a 17 Torr), en vacío. Debido a que el producto (31,6 g) se presentó en forma muy pura, pudo transformarse a continuación directamente. Rendimiento: 31,6 g (93%), aceite amarillo

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,17 (s, 9H); 4,01 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 5,00 (t, 1 H, J = 5,6 Hz)

Etapa 2: 1-brom-4,4-dimetilpent-2-ino

A una separación por gravedad de dibromuro de trifetilfosfina (107 g, 253 mmol) en acetonitrilo absoluto (750 ml) e imidazol (17,2 g, 253 mmol) se adicionó gota a gota, bajo argón, una solución de 4,4-dimetilpent-2-ino (25,0 g, 223 mmol) en acetonitrilo absoluto (100 ml). A continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A causa del punto de ebullición bajo del producto (P. eb.= 60-64°C a 20 Torr) se concentró a temperatura ambiente en vacío. El residuo se lavó con pentano (1 l) y el filtrado fue concentrado nuevamente a temperatura ambiente en vacío. El residuo contenía aún algo de sustancia sólida y se trató por tanto una vez más de la manera descrita con pentano (100 ml). Debido a que el producto se presentó en forma muy pura, pudo continuar su transformación directamente. Rendimiento: 14,7 g (38%), aceite amarillo claro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,18 (s, 9H); 4,19 (s, 2H)

Etapa 3: 8-(4,4-dimetilpent-2-iniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

A una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1,02 g, 25,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se adicionó gota a gota, bajo lavado con argón, una solución de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metanol (3,67 g, 21,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml), que se hirvió a continuación 90 min a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionó gota a gota una solución de 1-brom-4,4-dimetilpent-2-ino (11,2 g, 64,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) y se agitó a continuación durante el fin de semana. La solución reactiva fue concentrada en vacío, se mezcló con agua (100 ml) y se extrajo la suspensión con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (11,3 g) fue purificado por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1). Rendimiento: 1,70 g (30%), aceite amarillo claro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,18 (s, 9H); 1,35-1,47 (m, 2H); 1,49-1,58 (m, 1 H); 1,59-1,70 (m, 6H); 3,32 (S1 2H, J = 6,3 Hz); 3,83 (s, 4H); 4,02 (s, 2H)

Etapa 4: 4-(4,4-dimetilpent-2-iniloximetil)ciclohexanona

Una solución de 8-(4,4-dimetilpent-2-iniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,70 g, 6,4 mmol) en acetona (30 ml) fue mezclada con ácido clorhídrico 1N (6 ml) y agitada durante la noche a temperatura ambiente. Como aún pudo comprobarse presencia de educto (LC-MS) se agitó otras 24h. La solución reactiva fue ajustada a continuación a pH 8 con hidróxido sódico 1N y se concentró en vacío. El residuo se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo a continuación con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (1,49 g) contenía, según el espectro ¹H-NMR, aproximadamente un 5% de 8-(4,4-dimetilpent-2-iniloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano. Este continuó su transformación sin purificación. Rendimiento: 1,49 g (100%), aceite amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,19 (s, 9H); 1,37-1,43 (m, 2H); 1,92-2,08 (m, 3H); 2,16-2,24 (m, 2H); 2,32-2,41 (m, 2H); 3,33 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,08 (s, 2H); LC-MS: m/z: [M+1]⁺ = 223,2, Rt 3,4 min

Etapa 5: 1-(dimetilamino)4-((4,4-dimetilpent-2-iniloxi)metil)ciclohexanocarbonitrilo (Nit-04) (mezcla de diastereómeros)

A una mezcla enfriada con hielo de ácido clorhídrico 4N (1,68 ml, 26,6 mmol) y metanol (7 ml) se adicionó primero una solución de dimetilamina al 40% (1,64 ml, 26,6 mmol), luego 4-(4,4-dimetilpent-2-iniloximetil)ciclohexanona (1,49 g, 6,7 mmol) y cianuro potásico (1,05 g, 16,1 mmol). La suspensión generada se agitó durante 66h a temperatura ambiente. La suspensión se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo a continuación con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (1,54 g) fue transformado directamente a continuación. Se trataba de una mezcla de diastereómeros en una proporción 2:1. Rendimiento: 1,54 g (83%), aceite amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,18 y 1,19 (2s, 9H); 1,24-2,12 (m, 8H); 2,16-2,20 (m, 1 H); 2,21 y 2,24 (2s, 6H); 3,23 y 3,27 (2d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,05 y 4,06 (2s, 2H)

Elemento constitutivo triazol 1

1-dimetilamino-1-[1,2,3]triazol-1-il-4-(3-trietilsilanilprop-2-iniloximetil)ciclohexano (Tri-01)

A una solución de 4-((3-trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanona (2,00 g, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se adicionó una solución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (4,4 ml, 8,8 mmol), 1,2,3-triazol (540

mg, 7,8 mmol) y criba molecular 4Å (2,70 g). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se continuó su transformación inmediatamente. Rendimiento: 2,67 g (100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,57 (q, 6H, J = 7,7 Hz); 0,95 (t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,12-1,30 (m 1 H); 1,55-1,82 (m, 4H); 1,90-2,25 (m, 4H); 2,47 (s, 6H); 3,27-3,41 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 6,87 (s, 1 H); 7,84 (S1 1 H)

5 Elemento constitutivo alquino 1 (método 1):

1-fenil-4-((3-trietilsilanil)prop-2-iniloxi)metil-N,N-dimetilciclohexanoamina (Ain-01; uno de dos diastereómeros)

Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio (16,8 ml, 33,6 mmol) en tetrahidrofurano se mezcló bajo argón y a 0°C, gota a gota, con una solución de 1-(dimetilamino)-4-((3-trietilsilil)prop-2-iniloxi)metilciclohexanocarbonitrilo (Nit-02) (4,50 g, 13,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio y agua (respectivamente 20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (5,00 g) fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9) y las fracciones mezcladas obtenidas (2,00 g) purificadas mediante una nueva cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con cloroformo/isopropanol (300:1). Rendimiento: 2,67 g (52%), aceite incoloro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,58 (q, 6H, J = 7,8 Hz); 0,96 (t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,25-1,65 (m, 7H); 1,91 (s, 6H); 2,57 (br d, 2H1 J = 11,4 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,15 (s, 2H); 7,21-7,38 (m, 5H). Se aisló sólo uno de ambos diastereómeros posibles.

20 Elemento constitutivo alquino 1 (método 2):

1-fenil-4-((3-trietilsilanil)prop-2-iniloxi)metil-N,N-dimetilciclohexanoamina (Ain-01; uno de dos diastereómeros)

Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio (8,9 ml, 18 mmol) en tetrahidrofurano se mezcló bajo argón y a 0°C, gota a gota, con una solución de 1-dimetilamino-1-[1,2,3]triazol-1-il-4-((3-trietilsilanil)prop-2-iniloximetil)ciclohexano (Tri-01) (2,67 g, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio y agua (respectivamente 10 ml) se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (2,60 g) fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9) y acetato de etilo/metanol (1:9). Rendimiento: 779 mg (28%), aceite

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,58 (q, 6H, J = 7,9 Hz); 0,96 (t, 9H, J = 7,9 Hz); 1,30-1,54 (m, 7H); 1,91 (s, 6H); 2,58 (br d, 2H, J = 11,3 Hz); 3,35 (d, 2H1 J = 6,2 Hz); 4,15 (s, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H)

Elemento constructivo alquino 2:

1-fenil-4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (Ain-02; uno de dos diastereómeros)

Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio (20,5 ml, 41 mmol) en tetrahidrofurano fue mezclada bajo argón y a 0°C, gota a gota, con una solución de 4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-1-(dimetilamino)ciclohexano-carbonitrilo (Nit-01) (5,50 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) y se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y agua (15 ml) se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (5,73 g) fue purificado por cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9→1:2) y acetato de etilo/metanol (1:9). Rendimiento: 3,98 g (63%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,10 (s, 6H); 0,93 (s, 9H); 1,30-1,65 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,57 (d, 2H, J = 12,4 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,15 (s, 2H); 7,29-7,36 (m, 5H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -4,8; 16,1; 24,4; 25,8; 32,0; 36,7; 37,4; 58,1; 58,5; 74,5; 88,2; 103,8; 126,1; 126,5; 127,2; 139,3

Elementos constituyentes 4 & 7:

1-bencil-4-((3-(terc-butildimetilsilil)prop-2-inilox)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (Ain-04; diastereómero apolar y Ain-07; diastereómero polar)

En un matraz calentado se adicionó gota a gota a una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (22,8 ml, 45,6 mmol), bajo argón y enfriamiento con hielo, una solución de 4-((3-(terc-

5 butildimetilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-1-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo (Nit-01) (5,10 g, 15,2 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla fue agitada 20h a temperatura ambiente y se mezcló a continuación bajo enfriamiento con agua helada con una disolución de cloruro de amonio al 20% (20 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico, secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (6 g) fue purificado mediante cromatografía flash (360 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4→1:2→1:1) y a continuación con metanol/disolución acuosa amoniacal al 25%) (9:1). El diastereoisómero polar fue purificado nuevamente mediante cromatografía flash (90 g, 20 x 4 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1).

Ain-04, diastereoisómero apolar: Rendimiento: 2,25 g (37%), aceite incoloro

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,05 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 0,90-1,01 (m, 2H); 1,16-1,34 (m, 5H); 1,78 (d, J = 13,0 Hz, 2H); 2,22 (s, 6H); 2,56 (s, 2H); 3,20 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 4,06 (s, 2H); 7,09-7,27 (m, 5H)

Ain-07, diastereómero polar: Rendimiento: 1,5 g (25%) aceite incoloro

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,08 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 1,14-1,77 (m, 9H); 2,25 (s, 6H); 2,71 (br s, 2H); 3,25 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,09 (s, 2H); 7,12-7,33 (m, 5H)

15 Elemento constitutivo alquino 5 & 6:

1-bencil-N,N-dimetil-4-((trietilsilil)prop-2-inilox)metil)-ciclohexanoamina (Ain-05; diastereómero polar y Ain-06 diastereómero polar)

20 Una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio (22,4 ml, 44,8 mmol) en tetrahidrofurano fue mezclada bajo argón y enfriamiento con hielo, gota a gota, con una solución de 1-(dimetilamino)-4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)-ciclohexanocarbonitrilo (Nit-02) (5,0 g, 14,9 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se agitó a continuación durante 20h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva, bajo enfriamiento con agua helada, con una disolución al 20% de cloruro de amonio (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (6,8 g) fue purificado por cromatografía flash (250 g, 23 x 5,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4→1:1→1:0), después con acetato de etilo/metanol (4:1). El diastereoisómero polar fue purificado a continuación nuevamente mediante cromatografía flash (40 g, 9 x 4 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1).

Ain-05 (diastereoisómero apolar): Rendimiento: 2,08 g (35%), aceite incoloro

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,54 (q, J = 8,2, 7,9 Hz, 6H); 0,92 (t, J = 7,9 Hz, 9H); 0,92-1,01 (m, 2H); 1,17-1,34 (m, 5H); 1,78 (d, J = 12,9 Hz, 2H); 2,22 (s, 6H); 2,56 (s, 2H); 3,21 (d, J = 4,7 Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 7,09-7,27 (m, 5H)

Ain-06 (diastereómero polar): Rendimiento: 1.78 g (30 %), aceite incoloro

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,56 (q, J = 7,8 Hz, 6H); 0,94 (t, J = 7,8 Hz, 9H); 1,16-1,35 (m, 4H); 1,40-1,53 (m, 2H); 1,55-1,73 (m, 3H); 2,21 (s, 6H); 2,68 (s, 2H); 3,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,09 (s, 2H); 7,10-7,27 (m, 5H)

35 Elemento constitutivo alquino 8:

1-butil-N,N-dimetil-4-((3-(trietilsilil)prop-2-inilox)metil)ciclohexanoamina (Ain-08; diastereómero apolar)

40 Una solución 2M de cloruro de n-butilmagnesio (18,7 ml, 37,5 mmol) en tetrahidrofurano fue mezclada bajo enfriamiento con hielo, gota a gota, con una solución de Nit-02 (5,02 g, 15,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva bajo enfriamiento con agua helada con una disolución al 20% de cloruro de amonio (15 ml) y agua (15 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (5,28 g) fue purificado por cromatografía flash (420 g, 30 x 7,6 cm) con ciclohexano/ acetato de etilo (4:1)→ciclohexano/acetato de etilo (1:1)→acetato de etilo/metanol (1:1). Ain-08, diastereómero apolar: Rendimiento: 3,14 g (57%), aceite amarillento

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,57 (q, 6H, J = 7,9 Hz); 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 0,95 (t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,10-1,56 (m, 13H); 1,66 (d, 2H, J = 11,8 Hz); 2,12 (s, 6H); 3,27 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,12 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 3,7; 7,2; 13,9; 23,3; 23,9; 25,4; 26,3; 28,8; 30,6; 31,4; 35,8; 36,7; 37,1 ; 55,6; 58,1 ; 74,9; 87,2; 104,4

Elemento constitutivo alquino 9:

N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)-4-((3-(trietilsilil)prop-2-inilox)metil)ciclohexanoamina (Ain-09; uno dos diastereómeros posibles)

5 Una solución 1M de bromuro de 2-tienilmagnesio (15,8 ml, 15,8 mmol) en tetrahidrofurano fue mezclada bajo argón, gota a gota, con una solución de Nit-02 (2,12 g, 6,34 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (10 ml) se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (2,40 g) fue purificado por cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 1,36 g (55%), aceite marrón

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,53-0,63 (m, 6H); 0,92-1,00 (m, 9H); 1,33-1,70 (m, 7H); 1,99 (s, 6H); 2,39 (br d, 2H, J = 11,9 Hz); 3,27-3,35 (m, 2H superpuesto por señal HDO); 4,15 (s, 2H); 6,91 (dd, 1 H, J = 3,5, 1,0 Hz); 7,03 (dd, 1 H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,39 (dd, 1 H, J = 5,1, 0,9 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,7; 7,2; 24,2; 34,6; 36,6; 37,4; 58,1; 58,2; 74,4; 87,3; 104,3; 123,0; 123,8; 126,1; 145,0; LC-MS: (Método: ASCA-7MIN-80GRAD.M): m/z: [M+H]⁺ = 392,3, Rt 3,5 min

15 **Elemento constitutivo alquino 10:**

1-(1-fenil-4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexil)acetidina (Ain-10, uno de dos diastereómeros posibles)

Etapa 1: 1-(acetidin-1-il)-4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanocarbonitrilo

20 A una mezcla 4N de ácido clorhídrico (2 ml) y metanol (1 ml) enfriada a 0°C se adicionó acetidina (2,18 g, 2,58 ml, 28,2 mmol) y a continuación una solución de 4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanona (2,24 g, 8 mmol) en metanol (5 ml). A esta mezcla se adicionó una solución de cianuro de potasio (1,24 g, 19,1 mmol) en agua (5 ml) y a continuación se agitó 3h a temperatura ambiente. Después de adicionar agua (10 ml) a la mezcla reactiva, se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 2,52 g (91%), aceite amarillento

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,54-0,61 (m, 6H); 0,96 (t, 9H, J = 7,8 Hz); 1,05-1,85 (m, 9H); 1,92- 2,02 (m, 2H); 3,15-3,23 (m, 4H); 3,27-3,33 (m, 2H); 4,13 y 4,15 (2 s, 2H).

Se trataba de una mezcla de diastereoisómeros

Etapa 2: 1-(1-fenil-4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexil)acetidina (Ain-10, uno de dos diastereómeros posibles)

30 Una solución 2M de bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (9 ml, 18 mmol) fue mezclada bajo argón, gota a gota, con una solución de 1-(acetidin-1-il)-4-((3-(trietilsilil)prop-2-iniloxi)metil)ciclohexanocarbonitrilo (2,52 g, 7,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Después de adicionar una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (10 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (2,72 g) fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ ciclohexano (1:9). Rendimiento: 1,76 g (61%) aceite amarillento

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,53-0,63 (m, 6H); 0,92-1,00 (m, 9H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,45-1,53 (m, 5H); 1,61 (quin, 2H, J = 7,1 Hz); 2,19 (br d, 2H, J = 13,0 Hz); 2,83 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,34-3,40 (m, 2H); 4,16 (s, 2H); 7,22-7,42 (m, 5H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,7; 7,2; 15,6; 24,7; 28,8; 30,3; 35,1; 36,4; 45,8; 57,2; 58,2; 72,9; 74,4; 87,3; 104,3; 126,3; 126,6; 127,4; 140,1; LC-MS: (Método: ASCA-7MIN-80Grad.M): m/z: [M+H]⁺ = 398,3, Rt 3,5 min

Se pudo obtener sólo un diastereoisómero. Ya el espectro ¹H-NMR del producto bruto señaló que debía tratarse esencialmente de sólo un diastereoisómero.

Elemento constitutivo alquino 12:

45 4-((but-2-iniloxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (Ain-12, uno de dos diastereómeros posibles)

50 Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (26,6 ml, 53,3 mmol) fue mezclada bajo enfriamiento con hielo, gota a gota, con una solución de 4-but-2-iniloximetil-1-dimetilaminociclohexanocarbonitrilo (Nit-03) (4,16 g, 17,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva bajo enfriamiento bajo con hielo con una disolución saturada de cloruro de amonio y agua (15 ml en cada caso). El tetrahidrofurano fue eliminado mediante destilación en vacío y el residuo se extrajo con dietil éter (3 x 40 ml). Las fases

orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (3,53 g) fue purificado por cromatografía flash (370 g, 20 x 7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Se aisló sólo un diastereoisómero. Rendimiento: 2,47 g (48%), aceite amarillento

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,30-1,64 (m, 7H); 1,83 (t, 3H1 J = 2,3 Hz); 1,92 (s, 6H); 2,58 (br d, 2H, J = 12,5 Hz), 3,29 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,06 (q, 2H, J = 2,3 Hz); 7,23 (m, 1 H); 7,29-7,37 (m, 4H)

Elemento constitutivo alquino 13:

4-((4,4-dimetilpent-2-iniloxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (Ain-13, uno de dos diastereómeros posibles)

- 10 Una solución enfriada con hielo de cloruro de fenilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (1,92 g, 7,0 ml, 14,0 mmol) fue mezclada lentamente bajo argón gota a gota con una solución de 1-(dimetilamino)4-((4,4-dimetilpent-2-iniloxi)metil)ciclohexanocarbonitrilo (Nit-04) (1,54 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La solución reactiva fue mezclada a continuación con una disolución saturada de cloruro de amonio y agua (cada vez 20 ml), las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de cloruro sódico (30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Se obtuvieron 1,61 g de producto bruto, que fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (95:5). Rendimiento: 942 mg (51%), aceite incoloro que cristaliza lentamente.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,20 (s, 9H); 1,27-1,64 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,54-2,59 (m, 2H); 3,29 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,07 (s, 2H); 7,20-7,27 (m, 1H); 7,29-7,37 (m, 4H)
- 20 Se aisló sólo un diastereoisómero. El espectro $^1\text{H-NMR}$ del producto bruto mostró que el posible segundo isómero estaba presente en un 5% como máximo.

Elemento constitutivo yodoanilina 1: 2-yodanilina (Ian-01)

Cas no. 615-43-0; en el momento de la síntesis comercialmente disponible, por ejemplo de Aldrich.

Elemento constitutivo yodoanilina 2: 4-amino-3-yodobenzonitrilo (Ian-02)

- 25 Cas no. 33348-34-4; en el momento de la síntesis comercialmente disponible, por ejemplo de Aldrich.

Elemento constitutivo yodoanilina 3: 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro (Ian-03)

Cas no. 163444-17-5; en el momento de la síntesis comercialmente disponible, por ejemplo de ABCR.

Elemento constitutivo yodoanilina 4: 2-amino-3-yodoanilina (Ian-04)

Cas no. 61272-75-2; en el momento de la síntesis comercialmente disponible, por ejemplo de ABCR.

- 30 **Elemento constitutivo yodoanilina 5:** 2-amino-3-yodopiridina (Ian-05)

Cas no. 104830-06-0; en el momento de la síntesis comercialmente disponible, por ejemplo de ABCR.

Elemento constitutivo yodoanilina 6: 4-amino-3-yodopiridina (Ian-06)

Cas no. 88511-27-7; en el momento de la síntesis comercialmente disponible, por ejemplo de ABCR.

Elemento constitutivo yodoanilina 8: N-(4-fluor-2-yodofenil)acetamida (Ian-08)

- 35 Una solución de 4-fluor-2-yodoanilina (Ian-04) (5,93 g, 25 mmol) y trietilamina (3,5 ml) en diclorometano anhidro (100 ml) se mezcló a 0°C con una solución de cloruro de acetilo (2,55 g, 25,2 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla se agitó 1h a 0°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación se ajustó a alcalina con una disolución de carbonato potásico al 25%. Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El residuo (7,01 g) fue absorbido en tetrahidrofurano (120 ml) y filtrado. El filtrado fue concentrado en vacío. Rendimiento: 6,60 g (95%), sustancia sólida blanca; punto de fusión: 142-144°C.

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,03 (s, 3H); 7,25 (dt, 1 H1 J = 8,6, 2,9 Hz); 7,37 (dd, 1 H, J = 8,8, 5,7 Hz); 7,75 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,9 Hz); 9,46 (s, 1 H)

- 45 **Elemento constitutivo yodoanilina 9:** N-(4-fluor-2-yodofenil)metanosulfonamida (Ian-09)

Una solución de 4-fluor-2-yodoanilina (lan-04) (2,38 g, 10 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (121 mg, 1 mmol) en piridina anhidra (25 ml) se mezcló a temperatura ambiente, gota a gota, con cloruro de metanosulfonilo (1,37 g, 0,94 ml, 12 mmol) y se agitó a continuación durante 12h a reflujo. La mezcla enfriada a temperatura ambiente fue diluida con diclorometano (100 ml), lavada con ácido clorhídrico al 5% (3 x 20 ml) y agua (3 x 20 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato sódico y concentrada en vacío. El residuo fue mezclado con tolueno y se volvió a concentrar en cada caso en vacío. El producto bruto (2,91 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 3,7 x 20 cm) con ciclohexano/ acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 2,25 g (71%), sustancia sólida color beige; Punto de fusión: 90-92°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,03 (s, 3H); 7,29 (m, 1 H); 7,41 (dd, 1 H, J = 5,5, 8,8 Hz); 7,80 (dd, 1 H, J = 2,9, 8,2 Hz); 9,33 (s, 1 H)

Elemento constitutivo yodoanilina 11: 4-fluor-2-yodo-N-metilaniлина (lan-11)

Una solución de 4-fluor-2-yodoanilina (lan-04) (5,93 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro fue mezclada a -78°C con una solución 1,6M de metililitio en tetrahidrofurano (15 ml, 24 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla fue mezclada a -78°C con dimetilsulfato (4,75 g, 37,6 mmol), se agitó durante 10 min a esta temperatura y a continuación 2h a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se mezcló a continuación gota a gota con agua (15 ml) y se eliminó el tetrahidrofurano por destilación en vacío. El residuo se ajustó a ácido con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con dietil éter (2 x 30 ml). A continuación se ajustó la fase acuosa a alcalina con una disolución al 25% de carbonato potásico y se extrajo con dietil éter (3 x 40 ml). Las fases orgánicas de ambas extracciones fueron secadas en cada caso con sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto obtenido del extracto básico (1,37 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 4,1 x 20 cm) con ciclohexano y a continuación con ciclohexano/acetato de etilo (95:5). Rendimiento: 943 mg, aceite amarillo. Se trata de una mezcla de productos que contenía también el compuesto buscado. El producto bruto obtenido del extracto ácido (2,78 g) también fue purificado mediante cromatografía flash (200 g, 5,6 x 20 cm) con ciclohexano. Rendimiento: 1,10 g (17%), aceite amarillo que consiste en un 88% del compuesto del título y en un 12% del derivado dimetilo correspondiente.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,62 (s, 0,84H); 2,71 (d, 3H, J = 4,9 Hz); 4,87 (q, 1 H, J = 4,9 Hz); 6,48 (dd, 1 H, J = 5,0, 9,0 Hz); 7,10 (m, 1 H); 7,22 (m, 0,24 Hz); 7,51 (dd, 1 H, J = 2,9, 8,1 Hz); 7,68 (m, 0,12H)

Elemento constitutivo yodoanilina 12: 4-trifluorometoxi-2-yodoanilina (lan-12)

Cas no.: 845866-79-7; en el momento de la síntesis obtenible comercialmente, por ejemplo de ABCR.

Ejemplo 1:
[1-fenil-4-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-01 (560 mg, 1,45 mmol), 2-yodoanilina (lan-01) (381 mg, 1,74 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 197 mg, 0,29 mmol) y carbonato sódico (768 mg, 7,25 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 18h a 10°C. El disolvente fue eliminado en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (respectivamente 50 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (30 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (1,00 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:3). Rendimiento: 259 mg (37%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86-0,99 (m, 15H); 1,27-1,57 (m, 7H); 1,88 (s, 6H); 2,53-2,60 (m, 2H); 3,33-3,36 (m, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,99 (ddd, 1 H, J = 7,9, 1,1, 1,0 Hz); 7,08 (ddd, 1 H, J = 8,1, 1,2, 1,0 Hz); 7,18-7,25 (m, 1 H); 7,28-7,34 (m, 4H); 7,40 (dt, 1 H, J = 8,1, 0,9 Hz); 7,58 (d, 1 H, J = 7,3 Hz); 10,67 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,2; 7,3; 24,5; 32,1 ; 37,1 ; 37,4; 58,5; 64,5; 74,8; 111,3; 118,5; 121,3; 121,4; 126,1; 126,5; 127,2; 128,5; 133,3; 138,6; 139,4

Ejemplo 2:
[1-fenil-4-(1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una separación por gravedad de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (152 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4Å activada (2,00 g) y se agitó 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 1 (140 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) y la mezcla se agitó 1h a reflujo. La mezcla reactiva se filtró a continuación, el concentrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5). Rendimiento: 34 mg (31%), aceite

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,48-1,78 (m, 7H); 2,03 (s, 6H); 2,47 (ancho s, 2H); 3,45 (d, 2H1 J = 6,7 Hz); 4,74 (s, 2H); 7,10-7,40 (m, 9H); 7,74 (d, 1 H, J = 7,7 Hz); 8,17 (ancho s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,2; 30,1; 34,8; 37,5; 55,1; 65,0; 72,6; 111,2; 113,3; 113,9; 119,3; 119,6; 122,1; 124,2; 126,9; 127,2; 127,7; 128,1; 136,5

Ejemplo 3:

5 **1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-ciano-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

10 Una mezcla de Ain-02 (350 mg, 0,9 mmol), 4-amino-3-yodobenzonitrilo (Ian-02) (268 mg, 1,1 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 12 mg, 0,18 mmol) y carbonato sódico (477 mg, 4,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 24h a 100°C. A continuación se concentró la mezcla reactiva en vacío, el residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno y en cada caso nuevamente concentrado. El residuo fue distribuido entre agua y dietil éter (3 x 10 ml), y las fases acuosas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato sódico y concentrada en vacío. El producto bruto (400 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 147 mg

15 (32%), sustancia sólida amarillenta; Punto de fusión: 72-75°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,41 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,28-1,38 (m, 2H); 1,41-1,65 (m, 5H); 1,90 (s, 6H); 2,56 (d, 2H, J = 13,3 Hz); 3,38 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 4,65 (s, 2H); 7,19-7,33 (m, 5H); 7,44 (d, 1 H1 J = 8,4 Hz); 7,56 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 8,10 (s, 1 H); 1,1,24 (s, 1H); ¹H-NMR (CDCl₃): 0,43 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 150-1,80 (m, 7H); 2,03 (s, 6H); 2,50-2,56 (m, 2H); 3,48 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 4,72 (s, 2H); 7,22-7,38 (m, 5H); 7,41 (d, 2H, J = 1,0 Hz); 8,13 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): -5,2; 17,4; 24,9; 26,4; 26,9; 32,3; 37,1 ; 37,8; 59,4; 65,3; 76,0; 102,7; 111,6; 120,9; 123,6; 125,3; 125,6; 126,3; 126,9; 127,3; 128,7; 136,8; 140,0

20

Ejemplo 4:

1-fenil-4-(((5-ciano-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

25 Una mezcla de Ain-01 (385 mg, 1 mmol), 4-amino-3-yodobenzonitrilo (Ian-02) (293 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 30 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (10 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (500 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:3). Rendimiento: 328 mg (65%) sustancia sólida incolora; Punto de fusión: 48-52°C.

30

¹H-NMR (CDCl₃): 0,89-0,97 (m, 6H); 1,00-1,06 (m, 9H); 1,47-1,80 (m, 7H); 2,02 (s, 6H); 2,49-2,56 (m, 2H); 3,47 (d, 2H, J = 6,7 Hz); 4,72 (s, 2H); 7,22-7,38 (m, 5H); 7,41 (d, 2H, J = 1,0 Hz); 8,11 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 3,7; 7,3; 24,9; 26,9; 32,3; 37,1 ; 37,8; 59,4; 65,1 ; 75,8; 102,6; 111,6; 120,9; 123,4; 125,2; 125,4; 126,3; 126,9; 127,3; 128,7; 136,6; 139,5; 140,0

35

Ejemplo 5:

1-fenil-4-(((5-ciano-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

40 Una separación de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (218 mg, 1,29 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 4 (218 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la mezcla fue agitada 1h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el filtrado se concentró en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (5 g, 15 x 0,9 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5). Rendimiento: 98 mg (59%), aceite.

45

¹H-NMR (CDCl₃): 1,50-1,67 (m, 6H); 1,70-1,80 (ancho s, 1 H); 2,02 (s, 6H); 2,42-2,51 (m, 2H); 3,45 (d, 2H, J = 6,7 Hz); 4,70 (s, 2H); 7,20-7,43 (m, 8H); 8,08 (s, 1H); 9,01 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,7; 32,0; 36,8; 37,7; 59,6; 64,8; 75,2; 102,7; 112,0; 114,5; 120,8; 124,8; 125,1 ; 125,2; 125,5; 126,4; 126,9; 127,4; 130,2; 138,2; 139,0,

50 **Ejemplo 6:**

1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

55 Una mezcla de Ain-02 (385 mg, 1 mmol), 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro (Ian-03) (344 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 24 h a 100°C. El

5 disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 10 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4). Rendimiento: 326 mg (60%). Punto de fusión: 48-50°C.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,41 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,28-1,66 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,55 (d, 2H, J = 13,0 Hz); 3,37 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,68 (s, 2H); 7,18-7,24 (m, 1 H); 7,28-7,35 (m, 4H); 7,39 (dd, 1 H, J = 8,5, 1,3 Hz); 7,58 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 7,97 (s, 1 H); 11,10 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): -5,2; 17,7; 24,9; 26,4; 32,3; 37,1; 37,8; 59,4; 65,5; 75,7; 110,9; 117,7 (q, J = 4,6 Hz); 119,3 (q, J = 3,6 Hz); 121,9; 122,2; 123,8; 126,3; 126,9; 127,3; 128,3; 136,0; 119,5, 139,7

Ejemplo 7:

1-fenil-4-(((5-trifluorometil-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

15 Una mezcla de Ain-01 (385mg, 1mmol), 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro (Ian-03) (344 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0.2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 30 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío.

20 El producto bruto (600 ml) fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 329 mg (60%), aceite.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,85-0,98 (m, 15H); 1,25-1,67 (m, 7H); 1,88 (s, 6H); 2,57 (br s, 2H); 3,34 (br d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,68 (s, 2H); 7,19-7,41 (m, 6H); 7,58 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 7,97 (s, 1 H); 11,10 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1; 7,2; 24,5; 26,3; 28,9; 32,0; 37,0; 37,4; 58,5; 64,4; 74,5; 112,0; 116,4; 117,7; 119,2; 119,6; 122,6; 124,3; 126,1; 126,5; 127,2; 127,6; 136,1; 139,3; 140,1

Ejemplo 8:

1-fenil-4-(((5-trifluorometil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

30 Una separación de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (237 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 7 (250 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la mezcla fue agitada 1h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el filtrado se concentró en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5). Rendimiento: 70 mg (35%), aceite.

35 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,50-1,80 (m, 7H); 2,02 (s, 6H); 2,40-2,50 (m, 2H); 3,47 (d, 2H, J = 6,8 Hz); 4,74 (s, 2H); 7,13-7,45 (m, 8H); 8,05 (s, 1 H); 8,69 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,7; 32,0; 36,8; 37,7; 59,7; 64,8; 65,0; 74,9; 111,4; 114,6; 117,3; 117,4; 118,9; 122,1 (q, J = 32 Hz); 124,0; 125,0; 126,4; 126,5; 126,7; 127,0; 127,4; 129,7; 137,8; 139,0

Ejemplo 9:

40 **1-fenil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

45 Una mezcla de Ain-01 (385mg, 1mmol), de 4-fluor-2-yodoanilina (Ian-04) (357 mg, 1,51 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 171 mg, 0.25 mmol) y carbonato sódico (668 mg, 6,3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 50 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (30 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (600 ml) fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 285 mg (46%), aceite.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,84-0,99 (m, 15H); 1,27-1,65 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,56 (d, 2H, J = 12,6 Hz); 3,30-3,35 (2H, debajo de la señal HDO); 4,59 (s, 2H); 6,93 (dt, 1 H, J = 9,2, 2,5 Hz); 7,18-7,41 (m, 7H); 10,77 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1; 7,2; 24,5; 26,3; 28,9; 32,0; 37,0; 37,4; 58,5; 64,4; 74,8; 102,9 (d, J = 23 Hz); 109,6 (d, J = 26 Hz); 112,2 (d, J = 11 Hz); 121,5 (d, J = 5 Hz); 126,1; 126,5; 127,2; 128,7 (d, J = 10 Hz); 135,3; 135,8; 139,4; 156,7 (d, J = 232 Hz)

55 **Ejemplo 10:**

1-fenil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

5 Una separación de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (237 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 9 (230 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y la mezcla fue agitada 1h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el filtrado se concentró en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5). Rendimiento: 91 mg (6%), aceite.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,42-1,80 (m, 7H); 2,03 (s, 6H); 2,47 (br d, 2H, J = 6,9 Hz); 3,44 (d, 2H, J = 6,7 Hz); 4,67 (s, 2H); 6,95 (dt, 1 H, J = 9,0, 2,4 Hz); 7,21-7,40 (m, 8H); 8,27 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,7; 32,0; 36,9; 37,8; 65,1; 74,9; 104,4 (d, J = 23 Hz); 110,6 (d, J = 26 Hz); 111,6 (d, J = 10 Hz); 114,0; 125,3; 126,5; 127,0; 127,5; 127,7 (d, J = 10 Hz); 133,0; 157,9 (d, J = 235 Hz)

Ejemplo 11:**1-fenil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

15 Una mezcla de Ain-01 (385 mg, 1 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (lan-05) (264 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 30 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (560 ml) fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 225 mg (46%), aceite.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 0,88-0,96 (m, 15H); 1,45-1,78 (m, 7H); 2,02 (s, 6H); 2,49-2,56 (m, 2H); 3,45 (d, 2H, J = 6,5 Hz); 4,72 (s, 2H); 7,05-7,09 (m, 1 H); 7,22-7,37 (m, 5H); 8,03-8,06 (m, 1H); 8,27-8,31 (m, 1 H); 8,68 (ancho s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 3,8; 7,4; 24,9; 26,9; 32,3; 37,2; 37,8; 59,4; 65,6; 75,5; 115,8; 121,0; 121,3; 126,3; 126,9; 127,3; 127,8; 134,3; 139,6; 143,8; 150,6

Ejemplo 12:**4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-fenil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

30 Una separación por gravedad de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (191 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 11 (180 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y la mezcla fue agitada 1h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el filtrado se concentró en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (5 g, 15 x 0,9 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 36 mg (27%), aceite.

35 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,45-1,70 (m, 8H); 2,02 (s, 6H); 2,45-2,60 (m, 1 H); 3,44 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 4,72 (s, 2H); 7,12 (dd, 1 H, J = 7,8, 4,8 Hz); 7,21-7,39 (m, 6H); 8,07 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,5 Hz); 8,34 (dd, 1 H, J = 4,8, 1,5 Hz); 10,49 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,8; 32,1; 37,0; 37,8; 45,3; 59,6; 65,3; 75,0; 112,2; 115,5; 115,8; 119,9; 124,0; 126,4; 126,9; 127,4; 127,7; 128,0; 128,2; 129,1; 139,4; 143,0; 143,1; 149,2

Ejemplo 13:**1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

45 Una mezcla de Ain-02 (385 mg, 1 mmol), 4-amino-3-yodopiridina (lan-06) (264 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 24 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 10 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4). Rendimiento: 185 mg (39%), sustancia sólida incolora. Punto de fusión: 95-100°C.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,41 (s, 6H); 1,17 (s, 9H); 1,30-1,57 (m, 6H); 1,57-1,66 (ancho s, 1 H); 1,92 (s, 6H); 2,56 (d, 2H, J = 12,9 Hz); 3,38 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,68 (s, 2H); 7,20-7,26 (ancho s, 1 H); 7,31-7,38 (m, 5H);

8,15 (d, 1 H, J = 5,7 Hz); 8,90 (s, 1 H); 11,08 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,2; 16,9; 24,4; 26,3; 31,8; 36,8; 37,4; 64,6; 75,0; 106,5; 11,8; 125,3; 126,2; 126,6; 127,2; 135,1; 140,0; 141,7; 142,2

Ejemplo 14:

5 **1-fenil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

10 Una mezcla de Ain-01 (385 mg, 1 mmol), de 4-amino-2-yodopiridina (lan-06) (264 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 30 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (560 ml) fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (4:1). Rendimiento: 262 mg (55%), aceite.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): 0,87-1,06 (m, 15H); 1,50-1,80 (m, 8H); 2,04 (s, 6H); 2,46-2,57 (m, 2H); 3,48 (d, 2H, J = 6,7 Hz); 4,77 (s, 2H); 7,21-7,38 (m, 5H); 8,28 (d, 1 H, J = 5,8 Hz); 8,46 (s, 1 H); 9,07 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 3,7; 7,3; 14,2; 24,8; 31,9; 36,8; 37,8; 65,3; 75,4; 106,1; 122,9; 125,8; 126,5; 127,0; 127,4; 135,1; 141,0; 142,1; 143,1

Ejemplo 15:

20 **4-(((1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-fenil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

25 Una separación por gravedad de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (157 mg, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 14 (150 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y la mezcla fue agitada 1h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el filtrado se concentró en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (5 g, 15 x 0,9 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1). Rendimiento: 78 mg (70%), aceite.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,50-1,68 (m, 6H); 1,73 (ancho s, 1 H); 1,99 (s, 6H); 2,40-2,50 (m, 2H); 3,47 (d, 2H, J = 7,0 Hz); 4,75 (s, 2H); 7,17-7,37 (m, 7H); 8,3 (d, 1 H, J = 5,9 Hz); 9,07 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 10,0 (ancho s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,7; 32,0; 36,9; 37,7; 59,6; 64,9; 75,1 ; 106,7; 113,6; 124,1 ; 124,5; 126,4; 126,9; 127,4; 139,2; 140,5; 140,7; 142,6

Ejemplo 16:

1-(3-(((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metoxi)-metil)-5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-1-il)etanona (uno de dos diastereómeros posibles)

35 Una mezcla de Ain-01 (385 mg, 1 mmol), 4-amino-2-yodopiridina (lan-06) (264 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol), N-(4-fluor-2-yodofenil)-acetamida (lan-08) (521 mg, 1,9 mmol) y carbonato sódico (793 mg, 7,5 mmol) se evacuó 30 min en una bomba de aceite. A continuación se adicionó mediante un aditamento libre N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml), que se lavó anteriormente durante 1h con argón. La mezcla reactiva fue mezclada repetidas veces con tolueno, se concentró en cada caso de nuevo en vacío y después se distribuyó en agua y dietil éter (cada vez 20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución de tiosulfato sódico 1M (30 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (1,17 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 3,7 cm) con acetato de etilo ciclohexano (9:1). La mezcla de sustancias obtenida fue purificada nuevamente mediante cromatografía flash (85 g, 20 x 3,4 cm) con ciclohexano/ acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 365 mg (45%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 90-92°C.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,84-0,99 (m, 15H); 1,20-1,70 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,57 (br d, 2H, J = 13,0 Hz); 2,84 (s, 3H); 3,37 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,60 (s, 2H); 7,16-7,40 (m, 6H); 7,48 (dd, 1H, J = 2,6, 9,1 Hz); 7,83 (dd, 1 H, J = 4,2, 9,2 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 5,1 ; 7,9; 24,4; 26,1 ; 31,9; 36,9; 37,4; 58,5; 63,4; 75,2; 105,1 (d, J = 23 Hz); 112,3 (d, J = 25 Hz); 115,6 (d, J = 9 Hz); 126,1; 126,5; 127,2; 130,9; 133,1; 133,4 (d, J = 9 Hz); 138,4; 139,3; 158,3 (d, J = 238 Hz); 170,2

Ejemplo 17:

4-(((5-fluor-1-(metilsulfonil)-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-01 (578 mg, 1,5 mmol), 4-amino-2-yodopiridina (Ian-06) (264 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol), N-(4-fluor-2-yodofenil)metanosulfonamida (Ian-09) (590 mg, 1,9 mmol) y carbonato sódico (793 mg, 7,5 mmol) se evacuó 30 min en bomba de aceite. A continuación se adicionó mediante un aditamento libre N,N-dimetilformamida anhídrica (8 ml), que fue lavado anteriormente durante 1h con argón. La mezcla reactiva fue agitada después 18h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. La mezcla reactiva fue mezclada repetidas veces con tolueno, se concentró en cada caso de nuevo en vacío y después se distribuyó en agua y dietil éter (cada vez 20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (1,06 g) fue purificado mediante cromatografía flash (110 g, 20 x 3,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (4:1) y a continuación con ciclohexano/acetato de etilo (2:1). Rendimiento: 504 mg (58%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86-1,06 (m, 15H); 1,10-1,70 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,56 (br d, 2H, J = 12,4 Hz); 3,09 (s, 3H); 3,40 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,61 (s, 2H); 7,20-7,34 (m, 6H); 7,53 (dd, 1 H, J = 2,5, 9,1 Hz); 7,90 (dd, 1 H, J = 4,4, 9,1 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 4,4; 7,5; 24,4; 26,2; 31,9; 36,8; 37,4; 58,5; 63,5; 75,3; 105,5 (d, J = 24 Hz); 113,4 (d, J = 26 Hz); 115,7 (d, J = 10 Hz); 122,5; 126,1; 126,5; 127,1; 132,9 (d, J = 10 Hz); 133,6; 135,1; 139,1; 139,3; 159,1 (d, J = 239 Hz)

Ejemplo 18:
20 1-fenil-4-[2-(terc-butildimetilsilanil)-1H-indol-3-ilmetoximetil]ciclohexil-dimetilamin (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-02 (965 mg, 2,5 mmol), 2-yodoanilina (Ian-01) (655 mg, 3 mmol), acetato de paladio (II) (110 mg, 0,5 mmol), cloruro de tetra-n-butilamonio (655 mg, 2,5 mmol), trifenilfosfina (260 mg, 1 mmol) y carbonato sódico (1,32 g, 12,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhídrica (15 ml) fue agitada durante 18 h a 100°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío y el residuo fue distribuido en agua y dietil éter (50 ml en cada caso). La fase acuosa fue lavada con dietil éter (30 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 30 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato sódico y concentrada en vacío. El producto bruto (247 mg) fue purificado con cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 930 mg (78%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,39 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,25-1,60 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,56 (d, 2H, J = 12,2 Hz); 3,34 (s, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,96-7,02 (m, 1H); 7,09 (dt, 1 H, J = 6,9, 1,0 Hz); 7,17-7,26 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 3H); 7,41 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 7,59 (d, 1 H, J = 7,8 Hz); 10,7 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,0; 17,0; 24,5; 26,3; 26,4; 32,1; 37,4; 58,5; 64,8; 75,0; 111,2; 118,5; 118,7; 121,5; 121,6; 126,1; 126,5; 127,2; 128,5; 133,6; 138,6

Ejemplo 19:
35 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-02 (965 mg, 2,5 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (Ian-04) (284 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en libre N,N-dimetilformamida anhídrica (10 ml) fue agitada 24 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 10 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y una disolución de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (500 ml) fue purificado mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 370 mg (75%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,39 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,30-1,60 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,57 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,59 (s, 2H); 6,94 (dt, 1H, J = 9,1, 2,5 Hz); 7,19-7,40 (m, 7H); 10,77 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,1; 16,9; 24,5; 26,3; 32,0; 37,1; 37,4; 58,5; 64,7; 75,0; 103,0 (d, 1C, J = 23 Hz); 109,7 (d, J = 26 Hz); 112,1 (d, J = 10 Hz); 121,7 (d, J = 5 Hz); 126,1; 126,5; 127,2; 128,7 (d, J = 10 Hz); 135,3; 136,1; 139,4; 156,7 (d, J = 232 Hz)

Ejemplo 20:
50 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-02 (385 mg, 1 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (Ian-05) (264 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhídrica (10 ml) fue agitada 24 h a 100°C. El disolvente fue eliminado después en vacío y el residuo distribuido en agua y dietil éter (cada vez 10 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y una disolución

de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (535 ml) fue purificado mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2), acetato de etilo y acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 190 mg (40%, sustancia sólida marrón. Punto de fusión: 73-78°C.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,41 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,28-1,63 (m, 7H); 1,90 (s, 6H); 2,56 (d, 2H, J = 12,6 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,62 (s, 2H); 7,05 (dd, 1 H, J = 7,8, 4,6 Hz); 7,19- 7,24 (m, 1 H); 7,28-7,35 (m, 4H); 7,99 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,0 Hz); 8,24 (dd, 1 H, J = 4,6, 1,5 Hz); 11,31 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): -δ,V, 17,4; 24,8; 26,4; 32,2; 37,1 ; 37,8; 65,8; 75,5; 115,8; 116,2; 121,1 ; 121,4; 126,9; 127,4; 127,9; 134,5; 143,9; 150,6

Ejemplo 21:

- 10 **4-((5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

15 Una mezcla de Ain-12 (570 mg, 2 mmol), de 4-fluor-2-yodoanilina (Ian-04) (592 mg, 2,5 mmol), acetato de paladio (II) (90 mg, 0,38 mmol), cloruro de tetra-n-butilamonio (564 mg, 2 mmol), trifetilfosfina (203 mg, 0,80 mmol) y carbonato sódico (1,05 g, 10 mmol) se evacuó 30 min en bomba de aceite. A continuación se
20 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (1,06 g) fue purificado mediante MPLC [230 g, 46 x 3,6 cm, LiChroprep Si60 (15-25 μm)] con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 319 mg (40%), aceite marrón.

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,25-1,70 (m, 7H); 1,90 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 2,56 (br d, 2H1 J = 11,9 Hz); 3,30 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,55 (s, 2H); 6,88 (ddd, 1H, J = 9,5, 8,9, 2,6 Hz); 7,16-7,36 (m, 3H); 7,51-7,68 (m, 4H); 10,93 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 8,2; 24,4; 32,0; 36,9; 37,4; 58,5; 63,3; 74,8; 102,8 (d, J = 23 Hz); 108,1 ; 109,0 (d, J = 26 Hz); 111,8 (d, J = 10 Hz); 126,1 ; 126,5; 127,2; 128,6 (d, J = 12 Hz); 131,4; 131,9; 132,1 ; 132,2; 133,2; 133,9; 139,3; 156,5 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 22:

- 30 **{1-bencil-4-[2-(terc-butildimetilsilanil)-1H-indol-3-ilmetoximetil]ciclohexil}-dimetilamina (diastereómero apolar)**

35 En un matraz calentado con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-04 (400 mg, 1 mmol), 2-yodoanilina (IAn-01) (263 mg, 1,2 mmol), carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se
40 después nueva cromatografía flash (39 g, 22 x 2,5 cm) con metanol. Rendimiento: 240 mg (49%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 53-56°C.

- 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,35 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 0,88-0,99 (m, 1 H); 1,09-1,40 (m, 6H); 1,77 (d, J = 13,5 Hz, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 3,17-3,22 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1 H); 7,02-7,29 (m, 6H); 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 10,64 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,1 ; 17,0; 23,9; 26,4; 31,5; 36,2; 36,5; 37,5; 57,1 ; 64,7; 75,3; 111,2; 118,5; 118,7; 121,5; 125,4; 127,6; 128,4; 130,5; 133,6; 138,6; 139,1

Ejemplo 23:

- [1-bencil-4-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)**

50 En un matraz calentado con aditamento libre se evacuó una mezcla de 1-bencil-N,N-dimetil-4-((trietilsilil)prop-2-inilox)metil)ciclohexanoamina (Ain-05 diastereómero apolar) (520 mg, 1,3 mmol), 2-yodanilina (342 mg, 1,56 mmol), carbonato sódico (689 mg, 6,5 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío.
55 El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (30 ml). La mezcla se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico y agua (cada vez 10 ml). Se filtro el precipitado obtenido. La fase orgánica fue lavada con una disolución de cloruro sódico (10 ml), secada con sulfato sódico y concentrada en vacío. El producto bruto (617 mg) fue purificado

mediante cromatografía flash (40 g, 17 x 3,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1→4:1). Rendimiento: 239 mg (38%), aceite marrón.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,80-0,95 (m, 17H); 1,13-1,37 (m, 5H); 1,77 (d, J = 13,1 Hz, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 3,18 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,92-7,26 (m, 7H); 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 10,62 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 3,1 ; 7,2; 23,9; 31,5; 36,2; 36,5; 37,4; 57,1 ; 64,4; 75,1 ; 11,3; 118,5; 121,3; 121,4; 125,4; 127,6; 128,5; 130,6; 133,3; 138,6; 139,1

Ejemplo 24:

[1-bencil-4-(1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- 10 Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (202 mg, 1,08 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (700 mg) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 23 (175 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se calentó 2,5 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (172 mg) se purificó mediante cromatografía flash (40 g, 17 x 3,6 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1). Rendimiento: 82 mg (61%), aceite marrón.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,86-1,03 (m, 2H); 1,11-1,38 (m, 5H); 1,77 (d, J = 12,8 Hz, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 3,15 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 6,97 (ddd, J = 8,0, 7,0 y 1,1 Hz, 1 H); 7,34 (td, J = 8,1 , 0,9 Hz, 1 H); 7,02-7,29 (m, 7H); 7,50-7,55 (m, 1 H); 10,95 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 23,8; 31,5; 36,2; 36,5; 37,2; 48,5; 57,1; 64,3; 74,7; 111,3; 112,0; 118,5; 118,7; 121,0; 124,5, 125,4; 127,0; 127,6 (2C); 130,6 (2C); 136,3; 139,1

Ejemplo 25:

- 20 **1-bencil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

- 25 En un matraz calentado con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-05 (486 mg, 1,2 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (Ian-04, 284 mg, 1,2 mmol), carbonato sódico (636 mg, 6,0 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (30 ml). La suspensión se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico y agua (cada vez 10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (660 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (50 g, 12 x 4 cm) con metanol y a continuación nueva cromatografía flash (80 g, 12 x 4 cm) con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento: 388 mg (63%), sustancia sólido color beige. Punto de fusión: no determinable.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,77-1,00 (m, 15H); 1,12-1,39 (m, 7H); 1,77 (d, J = 12,7 Hz, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 6,91 (dt, J = 9,1 y 2,5 Hz, 1 H); 7,06-7,40 (m, 7H); 10,75 (s, 1 H). Contiene todavía señales para aproximadamente un 15% de una impureza; se trata probablemente del derivado de monometilamino correspondiente o del clorhidrato del derivado de mono o dimetilamino; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 3,1; 7,2; 22,2; 23,8; 29,1; 31,5; 36,2; 36,5; 37,3; 57,1; 64,3; 73,6; 75,0; 102,8 (d, J = 22 Hz); 109,6 (d, J = 27 Hz); 112,2 (d, J = 10 Hz); 121,4; 125,4; 127,6; 128,2; 128,6; 128,7; 130,5; 135,3; 135,8; 139,1; 156,7 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 26:

- 40 **1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

- 45 En un matraz calentado con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-04 (400 mg, 1 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (Ian-04, 284 mg, 1,2 mmol), carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II)-cloruro (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (30 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml) y el sedimento precipitado fue filtrado. La fase orgánica se lavó con una disolución de tiosulfato sódico 1M (10 ml), una disolución de cloruro sódico (10 ml) y agua (10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (590 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (50 g, 12 x 4 cm) con metanol y a continuación nueva cromatografía flash (40 g, 23 x 2,5 cm) con metanol, nueva cromatografía flash (18 g, 18 x 2 cm) con cloroformo/metanol (95:5) y nuevamente cromatografía flash (20 g, 13 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ ciclohexano (1:2). Rendimiento: 289 mg (57%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 58-62°C.

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.35 (s, 6H); 0.85 (s, 9H); 0.87-1.00 (m, 2H); 1.13-1.35 (m, 5H); 1.77 (d, J = 13.1 Hz, 2H); 2.20 (s, 6H); 2.55 (s, 2H); 3.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 6.92 (dt, J = 9.1 Hz, 1 H); 7.07-7.27 (m,

6H); 7.36 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H); 10.74 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5.2; 16.9; 23.9; 26.3; 31.5; 36.2; 36.5; 37.4; 57.1; 64.6; 75.2; 103.0 (d, J = 23 Hz); 109.7 (d, J = 27 Hz); 112.1 (d, J = 11 Hz); 121.6 (d, J = 5 Hz); 125.4; 127.6; 128.6; 130.5; 135.3; 136.0; 139.1; 156.7 (d, J = 232 Hz)

Ejemplo 27:

5 **1-bencil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (292 mg, 1,56 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (aprox. 1 g) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 25 (263 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se calentó 2,5 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (257 mg) se purificó mediante cromatografía flash (20 g, 16 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1). Rendimiento: 112 mg (54%), sustancia sólida color beige. Punto de fusión: 42-45°C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87-1,02 (m, 2H); 1,12-1,38 (m, 5H); 1,77 (d, J = 13,1 Hz, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 3,14 (d, J = 4,2 Hz, 2H); 4,50 (s, 2H); 6,86-6,96 (m, 2H); 7,08-7,37 (m, 7H); 11,06 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,8; 31,5; 36,2; 36,5; 37,2; 57,1; 64,1; 74,7; 103,2 (d, J = 24 Hz); 109,1 (d, J = 27 Hz); 112,3 (d, J = 11 Hz); 125,4; 126,5; 127,3; 127,6; 130,6; 132,9; 139,1; 156,7 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 28:

1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

20 En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-05 (570 mg, 1,43 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (346 mg, 1,57 mmol), carbonato sódico (758 mg, 7,15 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 146 mg, 0,21 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (8 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (40 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml) y precipitado fue filtrado. La solución se lavó con una disolución de tiosulfato sódico 1M y agua (cada vez 10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (508 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (25 g, 20 x 2,2 cm) con cloroformo/metanol (95:5). Rendimiento: 374 mg (53%), sustancia sólida color crema. Punto de fusión: 124-127°C.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-1,00 (m, 17H); 1,15-1,35 (m, 5H); 1,76 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 3,17 (d, J = 4,5 Hz, 2H); 4,54 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 7,85 y 4,6 Hz, 1 H); 7,07-7,27 (m, 5H); 7,93 (dd, J = 7,9 y 1,4 Hz, 1 H); 8,21 (dd, J = 4,6 y 1,6 Hz, 1 H); 11,27 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 2,9 (3C); 7,1 (3C); 23,8 (2C); 31,4 (2C); 36,2; 36,5 (2C); 37,3; 57,1; 64,2; 75,0; 115,0; 120,4; 125,4; 126,7; 127,6 (2C); 130,6 (2C); 134,4; 139,1; 143,0; 150,7

35 **Ejemplo 29:**

1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar)

40 En un matraz calentado con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-04 (175 mg, 0,44 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (116 mg, 0,53 mmol), carbonato sódico (232 mg, 2,2 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 45 mg, 0,066 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (4 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (30 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml) y el precipitado fue filtrado. La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro sódico y agua (cada vez 10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (430 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (90 g, 18 x 2,5 cm) con metanol y nueva cromatografía flash (30 g, 30 x 2,5 cm) con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento: 202 mg (93%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 51-56°C.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,37 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 0,90-1,02 (m, 2H); 1,11-1,43 (m, 5H); 1,76 (br d, J = 13,4 Hz, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 7,01 (dd, J = 4,63 y 7,85 Hz, 1 H); 7,06-7,28 (m, 5H); 7,92 (dd, J = 1,50 y 7,85 Hz, 1 H); 8,21 (dd, J = 1,59 y 4,63 Hz, 1 H); 11,30 (s, 1 H), las señales causadas por impurezas se ubican en 0,05; 0,87; 2,20 y 4,06 ppm; ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,0; 17,0; 23,7; 25,7; 26,4; 29,1; 31,5; 36,2; 36,5; 37,4; 57,7; 58,0; 64,6; 75,0; 75,3; 114,5; 120,3; 125,5; 126,9; 127,6; 130,5; 134,5; 139,1; 143,1; 150,7

Ejemplo 30:

55 **4-(((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (236 mg, 1,26 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (aprox. 1 g) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 28 (205 mg, 0.42 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se calentó 2 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (229 mg) se purificó mediante cromatografía flash (20 g, 21 x 2,0 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 70 mg (45%), sustancia sólida blanca. Punto de fusión: 39-43°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86-1,01 (m, 2H); 1,14-1,38 (m, 5H); 1,77 (d, J = 13,1 Hz, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,55 (s, 2H); 3,15 (d, J = 4,6 Hz, 2H); 4,52 (s, 2H); 7,03 (dd, J = 7,8 y 4,6 Hz, 1 H); 7,08-7,26 (m, 5H); 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,91 (dd, J = 7,8 y 1,3 Hz, 1 H); 8,19 (dd, J = 4,6 y 1,5 Hz, 1 H); 11,47 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,8 (2C); 31,4 (2C); 36,2; 36,5 (2C); 37,1; 57,1; 64,3; 74,7; 110,9; 115,2; 119,1; 124,8; 125,4; 126,9; 127,6 (2C); 130,5 (2C); 139,1; 142,6; 148,7,

Ejemplo 31:

1-bencil-N>N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-05 (430 mg, 1,08 mmol), 4-amino-3-yodopiridina (285 mg, 1,3 mmol), carbonato sódico (572 mg, 5,4 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 110 mg, 0,16 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). La solución se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico, una disolución de cloruro sódico (20 ml) y agua (20 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (581 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (40 g, 23 x 2, 2 cm) con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento: 310 mg (58%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,83-0,96 (m, 15H); 1,13-1,40 (m, 7H); 1,80 (d, J = 13,3 Hz, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,58 (s, 2H); 3,21 (d, J = 4,0 Hz, 2H); 4,61 (s, 2H); 7,09-7,28 (m, 5H); 7,34-7,37 (m, 1 H); 8,13 (d, J = 5,7 Hz, 1 H); 8,84 (s, 1 H); 11,08 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,0 (3C); 7,2 (3C); 23,7 (2C); 31,2 (2C); 36,2; 36,5 (2C); 37,2; 64,1; 75,1; 106,6; 121,7; 125,3; 125,6; 127,6 (2C); 130,6 (2C); 135,0; 138,7; 139,7; 141,8

Ejemplo 32:

1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar)

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-04 (diastereoisómero apolar) (400 mg, 1 mmol), 4-amino-3-yodopiridina (100 mg, 0,4 mmol), carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 68 mg, 0,1 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado con tolueno, concentrado hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico (10 ml) y se filtró el sólido precipitado. La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro sódico y agua (cada vez 10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (520 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (30 g, 20 x 2,5 cm) con cloroformo/ metanol (9:1→0:1). Rendimiento: 179 mg (80%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 139-144°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,37 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 0,93-1,13 (m, 2H); 1,15-1,48 (m, 5H); 1,81- 1,94 (m, 2H), 2,37 (br s, 6H), 2,67 (s, 2H) 3,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H) 7,12-7,31 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 5,8 , 1,0 Hz, 1 H) 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 11,28 (s, 1H), ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,1; 16,9; 23,3; 26,3 (3C); 30,7; 36,5; 36,7; 38,9; 64,4; 75,0; 106,9; 122,2; 125,1; 125,9; 127,7 (2C); 130,7 (2C); 136,0; 138,7; 141,2; 142,0

Ejemplo 33:

4-(((1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (275 mg, 1,47 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (aprox. 1 g) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 31 (240 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se calentó 2 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo filtrado se lavó con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (200 mg) se purificó mediante cromatografía flash (10 g, 19 x 1,8 cm) con metanol. Rendimiento: 25 mg (14%) Punto de fusión: no determinable.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,03-1,19 (m, 2H); 1,25-1,50 (m, 5H); 1,79 (d, J = 12,7 Hz, 2H); 2,29 (s, 6H); 2,60 (s, 2H); 3,29-3,32 (m, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,06-7,28 (m, 8H); 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 8,97 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,2; 31,8; 37,0; 37,5; 58,4; 64,7; 76,0; 106,7; 113,9; 124,0; 124,4; 125,7; 127,7; 130,8; 139,1; 140,4; 140,5; 142,4

5 **Ejemplo 34:**

1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (diastereómero polar)

10 En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-06 (650 mg, 1,6 mmol), 2-yodoanilina (385 mg, 1,76 mmol), carbonato sódico (848 mg, 8,0 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 163 mg, 0,24 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada 18 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado con tolueno, concentrado hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (40 ml). La solución se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico, después con una disolución de cloruro sódico y agua (cada vez 20 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto
15 bruto (960 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (90 g, 20 x 4 cm) con cloroformo/metanol (95:5). Rendimiento: 380 mg (48%), sustancia sólida marrón. Punto de fusión: no determinable.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,77-1,00 (m, 15H); 1,21-1,77 (m, 9H); 2,40 (ancho s, 6H); 3,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,97 (ddd, J = 7,9; 7,9 y 1,0 Hz, 1 H); 7,08 (ddd, J = 8,1; 8,1 y 1,2 Hz, 1 H); 7,13-7,36 (m, 5H); 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 10,7 (s, 1 H), un grupo de metilo está superpuesto por la señal de HDO; ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1; 7,2; 24,3 (ancho); 25,8; 29,8; 34,8 (ancho); 36,1; 36,3; 37,2; 64,5; 72,6 (br); 73,5; 11,3; 118,4; 118,5; 121,23; 121,34; 127,0 (br); 128,4; 130,4; 130,5; 133,3; 138,6

Ejemplo 35:

1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero polar)

25 En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-07 (540 mg, 1,35 mmol), 2-yodoanilina (355 mg, 1,62 mmol), carbonato sódico (715 mg, 6,75 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada 22 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado con tolueno, concentrado en cada caso nuevamente hasta sequedad y
30 mezclado a continuación con dietil éter (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico (10 ml). Se filtró el precipitado. La fase orgánica fue lavada con una disolución de cloruro sódico (10 ml) y agua (10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (590 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (30 g, 14 x 4 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 240 mg (36%), sustancia sólida color crema. Punto de fusión: 46-48°C.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,35 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 1,11-1,75 (m, 9H); 2,24 (br s, 6H); 2,67 (s, 2H); 3,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 6,91-7,02 (m, 1 H); 7,03-7,12 (m, 1 H); 7,31-7,12 (m, 5H); 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 10,67 (s, 1 H)

Ejemplo 36:

4-(((1H-indol-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar)

40 Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (315 mg, 1,68 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (aprox. 1,2 g) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 34 (275 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) y se calentó 2 h a reflujo. Se adicionó a la mezcla reactiva criba molecular 4 Å adicional (300 mg) y se calentó otras 1,5 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro lavado con
45 tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (260 mg) se purificó mediante cromatografía flash (20 g, 22 x 2,0 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1). Rendimiento: 81 mg (38%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 44-50°C.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,18-1,79 (m, 9H); 2,28 (s, 6H); 2,74 (br s, 2H); 3,21 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,54 (s, 2H); 6,95-7,13 (m, 2H); 7,13-7,40 (m, 7H); 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 10,99 (s, 1 H), se observa en parte un conjunto doble de señal; la impureza pudiera ser el derivado de monometilamina o el clorhidrato del derivado de mono o dimetilamina; ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,0 (ancho); 28,4 (ancho); 30,0; 34,8; 35,6; 36,3; 37,2; 64,4; 72,4; 73,2; 11,4; 11,9; 118,6; 121,1; 124,5; 125,9 (ancho); 126,9; 127,7 (ancho); 130,5; 130,6; 136,3,

Ejemplo 37:

55 **1-bencil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero polar)**

- En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-06 (550 mg, 1,38 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (360 mg, 1,52 mmol), carbonato sódico (731 mg, 6,9 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 141 mg, 0,21 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (8 ml). La mezcla reactiva fue agitada 18 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado con tolueno, concentrado nuevamente hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (50 ml). La solución se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico (50 ml), una disolución de cloruro sódico (50 ml) y agua (50 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (682 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (84 g, 19 x 4 cm) con acetato de etilo/ metanol (95:5). Rendimiento: 432 mg (61%), aceite.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,78-0,99 (m, 15H); 1,18-1,53 (m, 5H); 1,54-1,75 (m, 4H); 2,24 (s, 6H); 2,67 (s, 2H); 3,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,50 (s, 2H); 6,88-6,98 (m, 1H); 7,10-7,35 (m, 5H); 7,35-7,42 (m, 2H); 10,75 (s, 1 H), se observa en parte un conjunto doble de señal; la impureza pudiera ser el derivado de monometilamina o el clorhidrato del derivado de mono o dimetilamina; ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1 ; 7,2; 23,6; 24,4; 28,0; 34,4; 35,7; 36,3; 37,1 ; 64,3; 72,3; 73,6; 102,8 (d, J = 23 Hz); 109,6 (d, J = 26 Hz); 112,1 (d, J = 10 Hz); 121,3 (d, J = 5 Hz); 125,5; 127,5; 128,4; 128,5; 130,4; 135,3; 135,8; 156,7 (d, J = 232 Hz)

Ejemplo 38:**1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar)**

- En un matraz calentado con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-07 (400 mg, 1 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (284 mg, 1,2 mmol), carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado nuevamente hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (40 ml). La mezcla se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico (10 ml). El precipitado fue filtrado. La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro sódico y agua (10 ml), se secó con sulfato sódico (10 ml), se concentró en vacío. El producto bruto (460 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (39 g, 22 x 2,5 cm) y nueva cromatografía flash (30 g, 18 x 2,5 cm) en cada caso con metanol. Rendimiento: 289 mg (53%), sustancia sólida amarillenta. Punto de fusión: 50-55°C.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,34 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,16-1,52 (m, 6H); 1,56-1,75 (m, 3H); 2,22 (s, 6H); 2,65 (s, 2H); 3,14-3,27 (m, 2H); 4,49 (s, 2H); 6,93 (dt, J = 9,2 Hz, 1 H); 7,10-7,26 (m, 6H); 7,39 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1 H); 10,77 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,2; 16,9; 23,5; 26,3; 28,0; 34,3; 35,8; 37,1 ; 57,7; 64,6; 72,5; 102,9 (d, J = 23 Hz); 109,7 (d, J = 26 Hz); 112,1 (d, J = 10 Hz); 121,5 (d, J = 5 Hz); 125,5; 127,5; 128,6; 130,4; 135,3; 136,0; 139,0; 156,7 (d, J = 232 Hz)

Ejemplo 39:**1-bencil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar)**

- Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (276 mg, 1,47 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (aprox. 1 g) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 37 (250 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se calentó 2 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtrado lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (200 mg) se purificó mediante cromatografía flash (20 g, 21 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ metanol (9:1). Rendimiento: 48 mg (25%), aceite amarillento.
- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,20-1,52 (m, 5H); 1,52-1,73 (m, 4H); 2,23 (s, 6H); 2,68 (s, 2H); 3,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,50 (s, 2H); 6,89-6,97 (m, 1 H); 7,11-7,40 (m, 8H); 11,09 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,8; 28,2; 34,6; 35,8; 37,2; 57,7; 64,2; 72,2; 103,2 (d, J = 23 Hz); 109,2 (d, J = 26 Hz); 112,2 (d, J = 4 Hz); 112,2 (d, J = 10 Hz); 125,5; 126,5; 127,2; 127,5; 130,4; 133,0; 139,0; 156,7 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 40:**1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina, clorhidrato (diastereómero polar)**

- En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-06 (500 mg, 1,25 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (302 mg, 1,38 mmol), carbonato sódico (662 mg, 6,25 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 127 mg, 0,19 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada 20 h a 100°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado con tolueno, concentrado nuevamente hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (40 ml). La mezcla se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico, una disolución de cloruro sódico y agua (cada vez 20 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (665 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 23 x 4 cm)

con cloroformo/ metanol (9:1). Rendimiento: 590 mg (88%), sustancia sólida color beige. Punto de fusión: 62-67°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-1,01 (m, 15H); 1,18-1,44 (m, 4H); 1,49-1,84 (m, 5H); 2,56 (s, 6H); 3,08 (s, 2H); 3,24 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 7,02-7,08 (m, 1 H); 7,17- 7,41 (m, 5H); 7,90- 8,00 (m, 1 H); 8,22-8,26 (m, 1 H); 9,83 (br s, 1 H); 11,31 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,0 (3C); 7,2 (3C); 24,5 (2C); 29,9 (2C); 43,5; 35,4; 37,3 (2C); 64,3; 66,6; 73,2; 115,0; 120,2; 120,3; 126,6; 127,1 ; 128,5; 130,5; 134,5; 135,5; 143,1 ; 150,7

Ejemplo 41:

4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero polar)

10 Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (466 mg, 2,49 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (aprox. 1 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 40 (440 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y se calentó 2,5 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (270 mg) se purificó mediante cromatografía flash (24 g, 18 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ metanol (4:1). Rendimiento: 76 mg (24%), aceite amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,19-1,74 (m, 9H); 2,23 (ancho s, 6H); 2,66 (s, 2H); 3,19 (d, J = 6,23 Hz, 2H); 4,54 (s, 2H); 7,05 (dd, J = 7,8 y 4,6 Hz, 1H); 7,08-7,31 (m, 5H); 7,38-7,40 (m, 1 H); 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 8,22 (dd, J = 4,6 y 1,5 Hz 1 H); 11,49 (s, 1 H)

Ejemplo 42:

20 **1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero polar)**

25 En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-07 (480 mg, 1,2 mmol), 4-amino-3-yodopiridina (317 mg, 1,44 mmol), carbonato sódico (636 mg, 6 mmol) y cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 122 mg, 0,18 mmol), se lavó con argón y se mezcló a continuación con N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada 3 h a 120°C y se concentró a continuación en vacío. El residuo fue mezclado dos veces con tolueno, concentrado nuevamente en cada caso hasta sequedad y mezclado a continuación con dietil éter (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución 1M de tiosulfato sódico (10 ml). El precipitado fue filtrado. La fase orgánica fue lavada con una disolución de cloruro sódico (10 ml) y agua (10 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (530 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (45 g, 15 x 4 cm) con acetato de etilo/ metanol (9:1→4:1). Rendimiento: 253 mg (43%). Punto de fusión: no determinable.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,37 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,20-1,75 (m, 9H); 2,28 (s, 6H); 2,74 (s, 2H); 3,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,60 (s, 2H); 7,11-7,30 (m, 5H); 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H); 11,11 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): -5,1 ; 17,0; 23,7; 26,3; 28,4; 34,5; 35,5; 37,1; 59,7; 64,5; 72,8; 106,5; 121,7; 125,2; 125,8; 127,7; 130,4; 135,2; 138,2; 140,0; 141,8; 142,0,

Ejemplo 43:

1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

40 En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (365 mg, 1,0 mmol), 2-yodoanilina (261 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (529 mg, 5 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (8 ml), que fue saturada previamente durante 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 100°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (617 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (70 g, 20 x 3,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 256 mg (56%), aceite marrón.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,81-1,00 (m, 18H); 1,08-1,90 (m, 15H), 2,10 (s, 4H); 2,62 (s, 2H); 3,25 (s, 2H); 4,57 y 4,62 (s, 2H); 6,98 (t, 1 H, J = 7,4 Hz); 7,08 (t, 1 H, J = 7,4 Hz); 7,40 (d, , 1 H, J = 8,1 Hz); 7,56 (d, 1 H, J = 7,7 Hz); 8,76 (s, 0,3H); 10,69 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1 ; 3,7; 7,2; 22,7; 23,3; 24,1 ; 24,9; 25,4; 26,2; 28,1 ; 30,6; 31,5; 35,0; 36,6; 37,5; 55,6; 64,4; 66,5; 73,3; 75,1 ; 111,2; 118,4; 121,3; 128,5; 133,3; 138,6

Ejemplo 44:

55 **4-(((1H-indol-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

Una mezcla de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (323 mg, 1,72 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 43 (273 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se calentó 1,5 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 35 ml), el filtrado se concentró en vacío y el residuo (246 mg) se purificó mediante cromatografía flash (30 g, 20 x 2,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (9:1). Rendimiento: 137 mg (67%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,10-1,75 (m, 15H); 2,10 (br s, 6H); 3,22 (d, 2H, J = 5,9 Hz); 4,58 (s, 2H); 6,99 (dt, 1 H, J = 7,0, 1,1 Hz); 7,08 (dt, 1 H, J = 7,0, 1,2 Hz); 7,30 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,36 (td, J = 8,0, 0,9 Hz); 7,56 (br d, 1 H, J = 7,2 Hz); 11,01 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14,0; 23,3; 24,1; 26,3; 30,6; 31,5; 36,7; 37,5; 55,7; 64,4; 74,1; 111,4; 112,0; 118,6; 118,7; 121,1; 124,6; 127,0; 136,3

Ejemplo 45:

1-butil-4-((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (548 mg, 1,5 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (426 mg, 1,8 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (793 mg, 7,48 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (8 ml), que fue saturada previamente durante 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 120°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (932 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 3,6 x 25 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Debido a que no se pudo aislar producto puro, se purificó las fracciones de mezcla correspondientes (472 mg) mediante MPLC [130 g, LiChroprep Si60 (15-25 µm)] 46 x 2,6 cm] con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 343 mg (48%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-0,98 (m, 18 H); 1,05-1,55 (m, 13H); 1,65 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 2,10 (s, 6H); 3,24 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,55 (s, 2H); 6,92 (dt, 1 H, J = 9,1, 2,5 Hz); 7,26 (dd, 1 H, J = 2,5 y 10,0 Hz); 7,37 (dd, 1 H, J = 4,6 y 8,8 Hz); 10,76 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,0; 7,2; 13,9; 23,3; 24,0; 26,3; 30,6; 31,5; 36,6; 37,5; 55,6; 64,3; 75,1; 102,8 (d, J = 22 Hz); 110 (d, J = 26 Hz); 112,2; 121,5; 128,6 (d, J = 10 Hz); 135,3; 135,8; 156,7 (d, J = 232 Hz)

Ejemplo 46:

1-butil-4-((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina (diastereómero apolar)

Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (334 mg, 1,78 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 45 (283 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la suspensión se calentó 2 h a reflujo. La mezcla fue filtrada a continuación, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 35 ml), el filtrado se concentró en vacío y el residuo (246 mg) se purificó mediante cromatografía flash (30 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 148 mg (68%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87 (t, 3H, J = 6,8 Hz); 1,00-1,60 (m, 15H); 2,09 (br s, 5H); 2,62 (br s, 1 H); 3,21 (d, 2H, J = 5,7 Hz); 4,55 (s, 2H); 6,92 (dt, 1 H, J = 9,3 y 2,6 Hz); 7,26 (dd, 1 H, J = 10,0 y 2,6 Hz); 7,32-7,40 (m, 2H); 7,90 (br s, 0,2H, Me₂N⁺H-señal); 11,09 y 11,17 (2 s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14,0; 23,3; 24,1; 26,3; 30,7; 31,5; 36,7; 37,4; 55,7; 64,2; 74,7; 103,2 (d, J = 24 Hz); 109,2 (d, J = 27 Hz); 112,3 (d, J = 9 Hz); 127,2 (d, J = 10 Hz); 133,0; 156,7 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 47:

1-butil-N,N-dimetil-4-((2-(trietilsilil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (548 mg, 1,5 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (393 mg, 1,78 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (794 mg, 7,50 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (8 ml), que fue saturada previamente durante 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 120°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50

ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (966 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 3,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 475 mg (70%), aceite amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-0,94 (m, 18H); 1,20-1,56 (m, 13H); 1,65 (br d, 2H, J = 8,5 Hz); 2,09 (s, 6 H); 3,24 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 4,58 (s, 2H); 7,04 (dd, 1 H1 J = 4,6 y 7,8 Hz); 7,96 (dd, 1 H1 J = 1,4 y 7,8 Hz); 8,22 (dd, 1 H, J = 1,5 y 4,6 Hz); 11,28 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,0; 7,2; 14,0; 23,3; 24,1 ; 26,3; 26,5; 30,7; 31,5; 36,6; 37,5; 55,6; 60,0; 64,3; 75,1 ; 115,0; 120,4; 126,7; 134,4; 143,0; 150,7

Ejemplo 48:

4-(((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

10 Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (468 mg, 2,49 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 47 (396 mg, 0.86 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la suspensión se calentó 2 h a reflujo. La mezcla fue filtrada a continuación, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 35 ml), el filtrado se concentró en vacío y el producto bruto (398 mg) se purificó mediante cromatografía flash (40 g, 20 x 2,5 cm) con metanol. Rendimiento: 178 mg (60%), aceite incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,06-1,54 (m, 13H); 1,64 (br d, 2H, J = 11,6 Hz); 2,09 (s, 6H); 3,21 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,57 (s, 2H); 7,05 (dd, 1 H, J = 4,7 y 7,8 Hz); 7,40 (d, 1 H1 2,4 Hz); 7,95 (dd, 1 H, 1,4 y 7,8 Hz); 8,20 (dd, 1 H, J = 1,4 y 4,7 Hz); 11,49 (S, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 13,9; 23,3; 23,8; 24,0; 26,3; 30,7; 31,5; 36,6; 37,4; 54,8; 55,7; 64,4; 74,8; 111,0; 115,2; 119,1 ; 124,9; 126,9; 142,6; 148,7

20 **Ejemplo 49:**

1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

25 En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (548 mg, 1,5 mmol), 4-amino-3-yodopiridina (391 mg, 1.78 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (794 mg, 7,50 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (8 ml), que fue saturada previamente durante 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 120°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (940 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 3,6 cm) con acetato de etilo/metanol (1:1). Rendimiento: 428 mg (62%), aceite amarillento.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,84-0,95 (m, 18H); 1,10-1,60 (m, 13H); 1,69 (br d, 2H, J = 5,6 Hz); 2,20 (s, 6H); 3,29 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,65 (s, 2H); 7,35 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 8,14 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 8,86 (s, 1 H); 11,07 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1 ; 7,2; 13,9; 23,2; 23,7; 26,1 ; 30,6; 36,6; 37,0; 64,2; 74,9; 106,6; 121,6; 125,3; 134,8; 140,0; 141,8; 142,0

Ejemplo 50:

40 **4-(((1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

45 Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (431 mg, 2,30 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 49 (349 mg, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la suspensión se calentó 2 h a reflujo. La mezcla fue filtrada a continuación, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 35 ml), el filtrado se concentró en vacío y el producto bruto (313 mg) se purificó mediante cromatografía flash (32 g, 20 x 2,5 cm) con metanol. Rendimiento: 160 mg (61%), aceite incoloro.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,20-1,60 (m, 13 Hz); 1,66 (br d, 2H, J = 10,5 Hz); 2,14 (s, 6H); 3,24 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,63 (s, 2H); 7,34 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 7,38 (s, 1 H); 8,16 (d, 1 H, J = 5,6 Hz); 8,84 (s, 1 H) 11,37 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14,0; 23,3; 23,9; 26,2; 30,6; 31,2; 36,7; 37,2; 64,1; 74,7; 106,8; 112,1; 123,8; 125,3; 127,1; 128,6; 139,7; 140,1; 142,0

Ejemplo 51:

1-butil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N-metil-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (548 mg, 1,5 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (426 mg, 1,8 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol) y carbonato sódico (793 mg, 7,48 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (8 ml), que fue saturada previamente durante 5 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 120°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 10 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (932 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 3,6 x 25 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Debido a que no se pudo aislar producto puro, se purificaron las fracciones de mezcla correspondientes (472 mg) mediante MPLC [130 g, LiChroprep Si60 (15-25 µm)] 46 x 2,6 cm] con acetato de etilo/ metanol (9:1). Rendimiento: 70 mg (10%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,83-0,97 (m, 18H); 1,03-1,29 (m, 14H); 1,56 (d, 2H, J = 12,5 Hz); 2,06 (s, 3H); 3,24 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,55 (s, 2H); 6,92 (dt, 1 H, J = 2,5 y 9,1 Hz); 7,25 (dd, 1 H, J = 2,4 y 10,0 Hz); 7,38 (dd, 1 H, J = 4,6 y 8,8 Hz); 10,74 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1; 7,2; 14,0; 22,8; 24,1; 24,2; 26,8; 33,1; 37,4; 53,0; 64,4; 74,9; 102,8 (d, J = 23 Hz); 109,6 (d, J = 26 Hz) 112,1 (d, J = 10 Hz); 121,4; 128,7; 135,5; 135,8; 156,7 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 52:

20 **1-butyl-N-metil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (WW318A-distereoisómero apolar) (365 mg, 1,0 mmol), 2-yodoanilina (261 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 136 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (529 mg, 5 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (8 ml), que fue saturada previamente durante 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 120°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50 30 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (378 mg) fue purificado mediante MPLC [130 g, LiChroprep Si60 (15-25 µm)] 46 x 2,6 cm] con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 52 mg (7%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-0,99 (m, 18H); 1,00-1,50 (m, 14H); 1,56 (br d, 2H, J = 12,5 Hz); 2,06 (s, 3H); 3,25 (d, 2H, J = 6,1 Hz); 4,59 (s, 2H); 6,97 (t, 1 H, J = 7,4 Hz); 7,07 (t, 1H1 J = 7,4 Hz); 7,40 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 7,55 (d, 1 H, J = 7,9 Hz); 10,63 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,2; 7,3; 14,0; 22,8; 24,1; 24,2; 26,8; 28,9; 33,1 ; 37,4; 37,6; 53,0; 64,4; 74,9; 111,3; 118,5; 118,4; 121,3; 121,4; 128,5; 133,3; 138,7

Ejemplo 53:

1-butyl-N-metil-4-(((2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

En un matraz con aditamento libre se evacuó una mezcla de Ain-08 (400 mg, 1,09 mmol), 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro (372 mg, 1,29 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSITM, 148 mg, 0,22 mmol) y carbonato sódico (579 mg, 5,46 mmol) durante 30 min. A continuación se mezcló bajo una corriente de argón con N,N-dimetilformamida (10 ml), que fue saturada previamente durante 1h con argón. La suspensión se agitó durante la noche a 120°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo fue mezclado repetidas veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrado nuevamente en cada caso en el vacío y absorbido en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las 45 fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y con una disolución de cloruro sódico (50 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (709 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100g, 25 x 3,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 177 mg (30%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-1,00 (m, 18H); 1,12-1,52 (m, 14H); 1,71 (br d, 2H, J = 1 1,5 Hz); 2,27 (S, 3H); 3,30 (d, 2H, J = 6,5 Hz, superpuesta por señal de HDO); 4,66 (s, 2H); 7,37 (dd, 1 H1 J = 1,6 y 8,6 Hz); 7,58 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); 7,92 (s, 1 H); 11,12 (s, 1 H)

Ejemplo 54:

55 **1-butyl-N-metil-4-(((5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (diastereómero apolar)**

Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (176 mg, 0,93 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación

se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 53 (163 mg, 0.32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la suspensión se calentó 2 h a reflujo. La mezcla fue filtrada a continuación, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 35 ml), el filtrado se concentró en vacío y el producto bruto (86 mg) se purificó mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,1 cm) con metanol. Rendimiento: 76 mg (60%), aceite amarillo.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,83 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,00 (dt, 2H, J = 13,1 y 3,5 Hz); 1,08-1,45 (m, 11H); 1,50 (br d, 2H, J = 12,6 Hz); 1,99 (s, 3H); 3,20 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 4,60 (s, 2H); 7,35 (dd, 1 H, J = 1,6 y 8,6 Hz); 7,47 (d, 1 H, J = 1,7 Hz); 7,53 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); 7,89 (s, 1 H); 11,39 (s, 1 H), 1 H no pudo ser identificada; ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14,0; 22,9; 23,3; 24,24; 24,28; 26,3; 27,0; 31,5; 33,6; 36,5; 37,5; 38,0; 37,7 (d, J = 46,8 Hz); 52,2; 64,1; 74,7; 112,2; 113,3; 116,4; 117,5; 119,5 (q, J = 31 Hz); 124,2; 126,2; 126,7; 126,9; 137,9

10 **Ejemplo 55:**
4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanamino (uno de dos diastereómeros posibles)

15 Una mezcla de Ain-09 desgasificada (795 mg, 2 mmol), 4-fluor-3-yodoanilina (567 mg, 2,4 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 273 mg, 0,4 mmol) y carbonato sódico (1,06 g, 10 mmol) durante 30 min en N,N-dimetilformamida (10 ml) anhidro fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente se eliminó a continuación en vacío y el residuo fue distribuido entre agua y dietil éter (cada vez 20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución 1M de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml) se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (1,30 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 552 mg (55%), aceite marrón.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,82-0,98 (m, 15H); 1,30-1,70 (m, 7H); 1,96 (s, 6H); 2,37 (br d, 2H); 3,25-3,33 (m, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,88-7,04 (m, 3H); 7,23-7,31 (m, 1 H); 7,35-7,41 (m, 2H); 10,77 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1 ; 7,2; 24,4; 34,6; 37,1 ; 37,4; 58,2; 64,4; 74,7; 102,8 (d, J = 23 Hz); 109,6 (d, J = 27 Hz); 112,1 (d, J = 10 Hz); 121,5; 123,0; 123,8; 126,0; 128,7 (d, J = 10 Hz); 135,3; 135,9; 145,0; 156,7 (d, J = 231 Hz)

25 **Ejemplo 56:**
4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

30 Una separación por gravedad de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (338 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 55 (320 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la mezcla fue agitada 2h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el residuo del filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (320 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (2:1). Rendimiento: 126 mg (51%), aceite amarillento.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,30-1,70 (m, 7H); 1,97 (s, 6H); 2,38 (br d, 2H, J = 11,1 Hz); 3,26 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,57 (s, 2H); 6,88-6,97 (m, 2H); 7,02 (dd, 1 H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,28 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,6 Hz); 7,33-7,41 (m, 3H); 11,09 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,4; 34,6; 37,0; 37,4; 58,3; 64,2; 74,3; 103,3 (d, J = 23 Hz); 109,2 (d, J = 26 Hz); 112,3 (d, J = 5 Hz); 112,4, 123,0; 123,8; 126,0; 126,6; 127,3 (d, J = 10 Hz); 132,9; 145,1 ; 156,7 (d, J = 231 Hz)

40 **Ejemplo 57:**
3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol (uno de dos diastereómeros posibles)

45 Una mezcla de Ain-10 (795 mg, 2 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (567 mg, 2,4 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 273 mg, 0,4 mmol) y carbonato sódico (1,06 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) anhidra fue agitada 18 h a 100°C. El disolvente se eliminó a continuación en vacío y el residuo fue distribuido entre agua y dietil éter (cada vez 20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución 1M de tiosulfato sódico (cada vez 20 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (1,30 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 707 mg (70%), aceite marrón.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,85-0,99 (m, 15H); 1,20-1,34 (m, 2H); 1,43-1,54 (m, 5H); 1,55-1,64 (m, 2H); 2,18 (d, 2H, J = 13,0 Hz); 2,82 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,32-3,35 (m, 2H); 4,59 (s, 2H); 6,93 (dt, 1 H, J = 9,2, 2,5 Hz); 7,23-7,41 (m, 7H); 10,77 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1 ; 7,2; 15,5; 24,9; 26,3; 28,9; 30,4; 36,8; 45,8; 57,2; 64,4; 74,7; 102,8 (d, J = 22 Hz); 109,6 (d, J = 22 Hz); 112,2 (d, J = 10 Hz); 121,5 (d, J = 5 Hz); 126,3; 126,6; 127,4; 128,7 (d, J = 10 Hz); 135,3; 135,9; 140,2; 156,8 (d, J = 232 Hz)

Ejemplo 58:**3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-1H-indol (eventualmente uno de dos diastereómeros posibles)**

Una separación por gravedad de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (148 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 57 (142 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la mezcla fue agitada 2h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el residuo del filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (73 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/ metanol (9:1). Rendimiento: 38 mg (34%), aceite amarillento.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,48-1,78 (m, 9H); 2,09-2,16 (m, 2H); 3,01 (br s, 4H); 3,46 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 4,67 (s, 2H); 6,94 (dt, 1 H, J = 9,1, 2,5 Hz); 7,19 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,23-7,43 (m, 7H); 8,42 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,1; 24,8; 30,0; 36,3; 46,6; 58,9; 65,1; 74,5; 104,2; 104,3 (d, J = 24 Hz); 110,5 (d, J = 27 Hz); 111,7 (d, J = 10 Hz); 113,8 (d, J = 5 Hz); 125,4; 126,8; 127,2; 127,7; 133,0; 139,4; 157,9 (d, J = 235 Hz)

Ejemplo 60:**4-(((5-fluor-1-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

Una mezcla de Ain-01 (578 mg, 1,5 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 204 mg, 0,3 mmol), 4-fluor-2-yodo-N-metilanilina (Ian-11) (594 mg, 1,9 mmol) y carbonato sódico (793 mg, 7,5 mmol) fue evacuada durante 30 min en bomba de aceite. A continuación se adicionó a través de un aditamento N,N-dimetilformamida (10 ml) anhídrica, que fue lavada previamente durante 1h con argón. La mezcla reactiva fue agitada a continuación 18 h a 100°C y a continuación se concentró en vacío. El residuo se mezcló repetidas veces con tolueno, se concentró en cada caso nuevamente en vacío y se distribuyó luego entre agua y dietil éter (cada vez 20 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico (30 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se concentró en vacío. El producto bruto (965 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 3,7 cm) con diclorometano/metanol (95:5). Rendimiento: 156 mg (21%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86-1,04 (m, 14H); 1,20-1,70 (m, 9H); 1,88 (br s, 6H); 2,55 (br d, 1H, J = 12,0 Hz); 3,34 (d, 2H, superpuesta por la señal de HDO); 3,82 (s, 3H); 4,57 (s, 2H); 7,02 (dt, 1 H, J = 2,5, 9,2 Hz); 7,23 (br d, 1 H, J = 4,4 Hz); 7,26-7,40 (m, 5H); 7,45 (dd, 1 H, J = 4,4, 8,9 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,6; 7,2; 24,4; 32,0; 33,2; 37,1; 37,3; 54,7; 58,4; 63,4; 74,5; 102,9 (d, J = 23 Hz); 109,9 (d, J = 25 Hz); 110,6 (d, J = 10 Hz); 122,6; 126,0; 126,4; 127,2; 128,6 (d, J = 10 Hz); 136,0; 137,8; 139,4; 157,0 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 61:**4-(((5-fluor-1-metil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (251 mg, 1,35 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 60 (220 mg, 0,432 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) y la mezcla se agitó 6 h a 75°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada a continuación, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 20 ml), el filtrado se concentró en vacío. El producto bruto (236 mg) se purificó mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 1,6 cm) con diclorometano/metanol (95:5). Rendimiento: 104 mg (61%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,26-1,70 (m, 7H); 1,90 (s, 6H); 2,55 (br d, 2H, J = 11,6 Hz); 3,29 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,76 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 7,00 (dt, 1 H, J = 2,6, 9,2 Hz); 7,22 (m, 1 H); 7,28- 7,36 (m, 5H); 7,38 (s, 1 H); 7,42 (dd, 1 H, J = 4,4, 8,9 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,5; 32,0; 32,5; 36,8; 37,3; 58,6; 64,0; 74,2; 103,6 (d, J = 23 Hz); 109,3 (d, J = 26 Hz); 110,7 (d, J = 10 Hz); 111,2; 111,4; 126,0; 126,4; 127,1; 127,5; 127,6; 130,6; 133,4; 139,4; 156,8 (d, J = 231 Hz)

Ejemplo 62:**4-(((5-fluor-1-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (760 mg, 4,10 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (4,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 17 (760 mg, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml). La mezcla se agitó 1 h a 40°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 20 ml), el filtrado se concentró en

vacío. El producto bruto (780 mg) se purificó mediante cromatografía flash (85 g, 3,6 x 20 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 409 mg (67%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,22-1,70 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,58 (d, 2H, J = 12,4 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 3,44 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 7,18-7,27 (m, 2H); 7,28-7,40 (m, 4H); 7,47 (dd, 1 H, J = 2,5, 9,2 Hz); 7,65 (s, 1 H); 7,84 (dd, 1 H, J = 4,5, 9,1 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,4; 32,0; 36,8; 37,3; 58,4; 63,6; 75,0; 105,6 (d, J = 24 Hz); 112,5 (d, J = 26 Hz); 114,4 (d, J = 9 Hz); 118,6; 118,7; 126,0; 126,4; 126,5; 127,2; 130,5 (d, J = 10 Hz); 131,1; 139,4; 158,6 (d, J = 237 Hz)

Ejemplo 63:

1-(3-(((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-1H-indol-1-il)-etanona (uno de dos diastereómeros posibles)

Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (108 mg, 0,58 mmol) y de criba molecular 4 Å activada (2,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) fue agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla con una solución del ejemplo 16 (100 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). La mezcla se agitó 4 h a 40°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada, el residuo de filtro lavado con tetrahidrofurano (2 x 20 ml), el filtrado se concentró en vacío. El producto bruto (110 mg) se purificó mediante cromatografía flash (18 g, 18 x 1,6 cm) con diclorometano/metanol (95:5). Rendimiento: 37 mg (47%), aceite amarillento.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,45-1,82 (m, 7H); 2,04 (s, 6H); 2,45-2,58 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 3,47 (d, 2H, J = 6,7 Hz); (d, 2H, J = 0,8 Hz); 7,08 (dt, 1 H, J = 2,6, 9,1 Hz); 7,22-7,40 (m, 6H); 7,43 (s, 1 H); 8,44 (dd, 1 H, J = 4,7, 9,1 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): 23,5; 24,7; 29,7; 32,0; 36,8; 37,6; 58,3; 60,2; 64,7; 75,5; 105,4 (d, J = 24 Hz); 113,0 (d, J = 25 Hz); 117,7 (d, J = 9 Hz); 119,8; 124,9; 126,4; 126,9; 127,3; 130,7 (d, J = 10 Hz); 132,4; 159,7 (d, J = 241 Hz); 168,1

Ejemplo 64:

4-(((2-terc-butil-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-13 (522 mg, 1,60 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (IAn-04) (453 mg, 1,90 mmol) cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 109 mg, 0,16 mmol) y carbonato sódico (848 mg, 8,0 mmol) fue evacuada durante 30 min (bomba de aceite). A continuación se lavó con argón y se adicionó a través de un aditamento N,N-dimetilformamida (10 ml) absoluta (lavada previamente durante 1h con argón). La mezcla reactiva fue agitada a continuación 18 h a 100°C, tomando la solución un color marrón oscuro. La solución reactiva se concentró a continuación en vacío, el residuo se absorbió repetidas veces en tolueno (3 x 30 ml), se concentró en cada caso nuevamente, luego se distribuyó entre agua y dietil éter (cada vez 50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico y una disolución saturada de cloruro sódico (cada vez 50 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (948 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (38g, 20 x 2,5 cm) con cloroformo/metanol (95:5). Rendimiento: 421 mg (60%). Punto de fusión: 51-53°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,19-1,68 (m, 7H); 1,44 (s, 9H); 1,89 (s, 6H); 2,54-2,64 (m, 2H); 3,29- 3,31 (m, 2H); 4,64 (s, 2H); 6,84 (dt, 1 H, J = 2,5, 9,6 Hz); 7,23 (dd, 2H, J = 2,5, 10,2 Hz); 7,27 (d, 1 H, J = 4,7 Hz); 7,29-7,37 (m, 4H); 10,79 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,5; 30,3; 32,1; 33,2; 37,0; 37,4; 58,5; 63,2; 74,5; 102,2 (d, 1 C1 J = 23 Hz); 106,6; 108,1 (d, 1C1 J = 26 Hz); 111,6 (d, 1 C1 J = 10 Hz); 126,1; 126,5; 127,2; 129,8 (d, 1C1 J = 10 Hz); 130,7; 139,4; 147,5; 156,9 (d, 1C1 J = 231 Hz). No se pudieron identificar señales de C adicionales

Ejemplo 65:

3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina (uno de dos diastereómeros posibles)

Una mezcla de Ain-10 (473 mg, 1,19 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (IAn-05) (308 mg, 1,4 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 162 mg, 0,24 mmol) y carbonato sódico (630 mg, 5,9 mmol) fue agitada en N,N-dimetilformamida (10 ml) libre de oxígeno y agua durante 18 h a 100°C. El disolvente se retiró a continuación en vacío y el residuo se distribuyó entre agua y dietil éter (cada vez 20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (700 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ ciclohexano (1:2). Rendimiento: 346 mg (59%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,90-0,97 (m, 15H); 1,20-1,32 (m, 2H); 1,42-1,54 (m, 5H); 1,59 (quin, 2H, J = 6,8 Hz); 2,17 (d, 2H, J = 13,1 Hz); 2,81 (t, 4H1 J = 6,8 Hz); 3,33 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 4,62 (s, 2H); 7,05 (dd, 1 H; J = 7,8, 4,6 Hz); 7,22-7,31 (m, 3H); 7,34-7,40 (m, 2H); 7,99 (dd, 1 H1 J = 7,8, 1,3 Hz); 8,23 (dd, 1 H, J = 4,6, 1,6 Hz);

11,28 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,0; 7,2; 15,5; 24,9; 26,3; 30,4; 36,8; 45,8; 57,2; 64,4; 74,8; 115,0; 120,4; 126,2; 126,6; 126,7; 127,4; 134,4; 140,2; 143,0; 150,7

Ejemplo 66:

5 **3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (uno de dos diastereómeros posibles)**

10 Una separación por gravedad de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (232 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) fue mezclada con criba molecular 4 Å activada (2,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a esta suspensión una solución del ejemplo 65 (224 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la mezcla fue agitada 2h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada a continuación, el residuo del filtro lavado con tetrahidrofurano, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (220 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1., cm) con acetato de etilo/ metanol (9:2). Rendimiento: 59 mg (35%).

15 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-1,75 (m, 9H); 2,12-2,20 (m, 2H); 2,96 (br s, 4H); 3,44 (d, 2H1 J = 6,3 Hz); 4,72 (s, 2H); 7,12 (dd, 1 H, J = 7,8, 4,8 Hz); 7,24-7,43 (m, 6H); 8,07 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,5 Hz); 8,34 (dd, 1 H1 J = 4,7, 1,5 Hz); 10,32 (s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,1; 25,0; 30,4; 36,8; 46,5; 65,1; 65,3; 75,0; 112,3; 115,8; 119,9; 124,0; 126,5; 127,1; 127,6; 128,0; 128,2; 143,0; 149,2

Ejemplo 67:

20 **4-(((2-terc-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

25 Una mezcla de Ain-13 (347 mg, 1,06 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (lan-05) (280 mg, 1,27 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 72 mg, 0,11 mmol) y carbonato sódico (562 mg, 5,3 mmol) fue evacuada 30 min (bomba de aceite). A continuación se lavó con argón y se adicionó a través de un aditamento N,N-dimetilformamida (5 ml) absoluta (lavada previamente durante 1h con argón). La mezcla reactiva fue agitada a continuación 18 h a 100°C, tomando la solución un color marrón oscuro. La solución reactiva se concentró a continuación en vacío. El residuo se absorbió repetidas veces en tolueno (3 x 30 ml), se concentró en cada caso nuevamente, luego se distribuyó entre agua y dietil éter (cada vez 50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución 1M de tiosulfato sódico y una disolución saturada de cloruro sódico (cada vez 50 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto (581 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (38g, 20 x 2,5 cm) con cloroformo/metanol (95:5). Rendimiento: 77 mg (17%). Punto de fusión: 67-70°C.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,21-1,44 (m, 6H); 1,46 (s, 9H); 1,48-1,55 (m, 1 H); 1,56-1,65 (m, 1 H); 1,89 (br s, 6H); 2,52-2,60 (m, 1 H); 3,31-3,33 (m, 2H); 4,67 (s, 2H); 7,02 (dd, 1 H, J = 4,7, 7,8 Hz); 7,22 (muy br s, 1 H); 7,31 (muy br s, 4H); 7,90 (dd, 1 H, J = 1,5, 7,8 Hz); 8,14 (dd, 1 H1 J = 1,5, 4,7 Hz); 11,30 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,5; 30,2; 32,0; 33,5; 37,0; 37,4; 58,5; 62,9; 74,5; 79,1; 104,8; 115,1; 121,6; 125,4; 126,1; 126,5; 127,2; 141,6; 146,2; 147,2

Ejemplo 68 (no de la invención):

40 **N,N-dimetil-1-fenil-4-(((1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

Etapa 1: 1-bencenosulfonil-5-metil-1H-indol

45 A una solución de 5-metilindol (5,0 g, 38 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se adicionó a 0°C, durante 30 min, una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (1,55 g, 38,9 mmol). La suspensión generada fue agitada durante 1h a temperatura ambiente, a continuación se mezcló gota a gota con cloruro de bencenosulfonilo (6,89 g, 5,0 ml, 38,9 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue mezclada a continuación con una disolución de bicarbonato sódico al 5% (200 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (10,4 g) fue purificado mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 9,1 g (88%), aceite marrón claro.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,34 (s, 3H); 6,76 (dd, 1 H, J = 0,8, 3,7 Hz); 7,13-7,18 (m, 1 H); 7,37 (m, 1 H); 7,53-7,71 (m, 3H); 7,74 (d, 1 H, J = 3,7 Hz); 7,81 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 7,91-7,96 (m, 2H)

Etapa 2: 1-bencenosulfonil-5-bromometil-1H-indol

Una solución de 1-bencenosulfonil-5-metil-1H-indol (7,77 g, 28,6 mmol) en tetrahidrofurano (230 ml) fue mezclada a reflujo con azoisobutironitrilo (50 mg) y N-bromosuccinimida (6,10 g, 34,3 mmol) y se calentó otras 5 h a reflujo. La sedimentación precipitada fue retirada por filtrado y el filtrado se concentró en vacío. El

residuo fue purificado mediante cromatografía flash (570 g, 35 x 6,8 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 3.29 g (33%), sustancia sólida blanca.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,79 (s, 2H); 6,85 (dd, 1 H, J = 0,7, 3,7 Hz); 7,42 (dd, 1 H, J = 1,8, 8,6 Hz); 7,56-7,62 (m, 2H); 7,67-7,72 (m, 2H); 7,85 (d, 1 H, J = 3,7 Hz); 7,89-7,95 (m, 1 H); 7,97-8,00 (m, 2H)

5 Etapa 3: 1-bencenosulfonil-5-(1.4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilmetoximetil)-1H-indol

Una mezcla de 1-bencenosulfonil-5-bromometil-1H-indol (1,70 g, 4,85 mmol), (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metanol (1,25 g, 7,27 mmol), N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina (1,04, 4,85 mmol) y acetilacetato de cobre (II) (64 mg, 0,24 mmol) en p-xileno (20 ml) fue agitada 21 h a 140°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (230 g, 27 x 5,2 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4). Rendimiento: 430 mg (20%), aceite amarillo espeso.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,09-1,22 (m, 2H); 1,36-1,46 (m, 2H); 1,52-1,71 (m, 5H); 3,25 (d, 2H, J = 6,40 Hz); 3,82 (s, 4H); 4,48 (s, 2H); 6,84 (dd, 1 H, J = 0,8, 3,7 Hz); 7,29 (dd, 1 H, J = 1,6, 8,6 Hz); 7,52-7,54 (m, 1 H); 7,55-7,61 (m, 2H); 7,65-7,71 (m, 1 H); 7,79 (d, 1 H, J = 3,7 Hz); 7,89-7,93 (m, 1 H); 7,94-7,99 (m, 2H)

Etapa 4: 4-[1-benzosulfonil-1H-indol-5-ilmetoximetil]ciclohexanona

15 Una solución de 1-bencenosulfonil-5-(1.4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilmetoximetil)-1H-indol (212 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) fue mezclada con ácido clorhídrico 2N (500 µl) y agitada durante 5h a 60°C. La mezcla reactiva fue ajustada a continuación a pH 8 con una disolución de bicarbonato sódico. El tetrahidrofurano se retiró por destilación en vacío y la solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución de cloruro sódico, secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (170 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 120 mg 863%, aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,27-1,44 (m, 2H); 1,90-2,10 (m, 3H); 2,11-2,23 (m, 2H); 2,29-2,43 (m, 2H); 3,35 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 4,52 (s, 2H); 6,84 (dd, 1 H, J = 0,7, 3,7 Hz); 7,30 (dd, 1H, J = 8,6 Hz); 7,53-7,62 (m, 3H); 7,65-7,72 (m, 1 H); 7,81 (d, 1H, J = 1,5, 3,7 Hz); 7,88-8,00 (m, 3H)

25 Etapa 5: 4-[1-bencenosulfonil-1H-indol-5-ilmetoximetil]-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo

A una solución refrigerada a 0°C de ácido clorhídrico 4N (210 µl, 0,84 mmol) y metanol (0,5 ml) se adicionó una solución acuosa de dimetilamina al 40% (420 µl, 3,32 mmol) y a continuación una solución de 4-[1-benzosulfonil-1H-indol-5-ilmetoximetil]ciclohexanona (330 mg, 0,83 mmol) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml). Esta mezcla se agitó con cianuro potásico (130 mg, 2,0 mmol) y se agitó 5 h a temperatura ambiente. Después de adicionar agua (5 ml) se extrajo con dietil éter (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 315 mg (84%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,00-2,11 (m, 9H); 2,19 y 2,23 (2s, 6H); 3,19-3,31 (m, 2H); 4,46- 4,53 (m, 2H); 6,83-6,86 (m, 1 H); 7,26-7,33 (m, 1H); 7,51-7,78 (m, 4H); 7,79-7,82 (m, 1 H); 7,88-8,00 (m, 3H)

35 Etapa 6: N,N-dimetil-1-fenil-4-(((1-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)

A una solución helada de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano 2M (1,4 ml, 2,8 mmol) se adicionó gota a gota, bajo argón, una solución de 4-[1-bencenosulfonil-1H-indol-5-ilmetoximetil]-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo (315 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y a continuación se agitó 3 d a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva con una disolución de cloruro de amonio al 20% (5 ml). Las fases fueron separadas y se extrajo la acuosa con dietil éter (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas una disolución de cloruro sódico (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (432 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (37 g, 21 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 89 mg (25%), aceite amarillo.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,44-1,77 (m, 7H); 2,01 (s, 6H); 2,48 -2,57 (m, 2H); 3,41 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 4,56 (s, 2H); 6,65 (dd, 1 H, J = 0,7, 3,7 Hz); 7,21-7,58 (m, 11 H); 7,85-7,89 (m, 2H); 7,97 (d, 1 H, J = 8,5 Hz). Sólo se aisló un diastereoisómero.

Ejemplo 69 (no de la invención):

50 **4-(((1H-indol-5-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

Una solución de N,N-dimetil-1-fenil-4-(((1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-yl)metoxi)-metil)ciclohexanoamina (50 mg, 0,1 mmol) en metanol (4 ml) se mezcló con hidróxido sódico 2N (1 ml) y se agitó 6,5 h a reflujo. A continuación se retiró el metanol por destilación en vacío, el residuo acuoso fue ajustado con ácido acético a pH ~6-7 y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. La solución del producto bruto en diclorometano/metanol se ajustó a básica con amoníaco acuoso, se concentró en vacío y se secó. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 17 x 1,5 cm) con diclorometano/metanol (10:1). Rendimiento: 35 mg (96%), aceite amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,81-0,93 (m, 2H); 1,26 (s, 3H); 1,65-1,83 (m, 2H); 2,09 (br s, 6H); 2,46- 2,57 (m, 2H); 3,36-3,49 (m, 2H); 4,63 (s, 2H); 6,52-6,55 (m, 1 H); 7,19-7,42 (m, 8H); 7,61- 7,63 (m, 1 H); 8,26 (s, 1 H)

10 **Ejemplo 70 (no de la invención):
N,N-dimetil-1-fenil-4-(((1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-4-yl)metoxi)metil)-ciclohexanoamina (uno de dos diastereómeros posibles)**

Etapa 1: 1-bencenosulfonyl-4-metil-1H-indol

15 A una solución de 4-metilindol (4,80 g, 36,6 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) se adicionó hidróxido sódico en polvo (2,93 g, 73,2 mmol) y bisulfato de tetra-n-butilamonio (20 mg) y se agitó 1h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a la mezcla, a 0°C, en 20 min y gota a gota, cloruro de bencenosulfonyl (7,11 g, 5,2 ml, 40,3 mmol) (¡reacción violenta!) y se matuvo durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue mezclada a continuación con agua y diclorometano (50 ml en cada caso). La fase orgánica fue separada, lavada con una disolución de cloruro sódico, secada con sulfato sódico y concentrada en vacío. Rendimiento: 4,86 g (49%), sustancia sólida de color amarillo claro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,42 (s, 3H); 6,89 (d, 1 H, J = 3,4 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,23 (t, 1 H, J = 7,9 Hz); 7,57 (t, 2H, J = 7,7 Hz); 7,67 (t, 1 H, J = 7,3 Hz); 7,76 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 7,8 (d, 1 H, J = 3,67 Hz); 7,96 (d, 2H, J = 7,8 Hz)

Etapa 2: 1-bencenosulfonyl-4-bromometil-1H-indol

25 Una solución de 1-bencenosulfonyl-4-metil-1H-indol (3,90 g, 14,4 mmol) en tetracloruro de carbono (120 ml) se mezcló a reflujo con azoisobutironitrilo (50 mg) y N-bromosuccinimida (3,10 g, 17,3 mmol) y se calentó 4 h a reflujo. Se filtró el precipitado, el filtrado se concentró en vacío y el residuo (5,8 g) fue purificado mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:9). Rendimiento: 4,20 g (83%), sustancia sólida blanca.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,95 (s, 2H); 7,05 (dd, 1 H, J = 0,8, 3,7 Hz); 7,30-7,35 (m, 2H); 7,55-7,66 (m, 3H); 7,89-8,04 (m, 4H)

Etapa 3: 1-bencenosulfonyl-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylmetoximetil)-1H-indol

35 Una mezcla de 1-bencenosulfonyl-4-bromometil-1H-indol (4,00 g, 11,4 mmol), 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)metanol (2,90 g, 17,1 mmol), etildiisopropilamina (1,47, 1,9 mmol) y acetilacetato de cobre(II) (149 mg, 0,57 mmol) en p-xileno (70 ml) fue agitada en un recipiente de teflón durante 24 h a 140°C. A continuación se eliminó el disolvente en vacío. El residuo se absorbió en diclorometano (50 ml) y la solución se lavó con ácido clorhídrico 0,05N y agua (cada vez 50 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato sódico y concentrada. El producto bruto (5,8 g) se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 21 x 7,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4). Rendimiento: 912 mg (18%), sustancia sólida blanca cerosa.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,10-1,20 (m, 2H); 1,35-1,45 (m, 2H); 1,57-1,67 (m, 5H); 3,26 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 3,82 (s, 4H); 4,64 (s, 2H); 6,89 (dd, 1 H, J = 0,8, 3,7 Hz); 7,19-7,22 (m, 1 H); 7,29-7,34 (m, 1 H); 7,56-7,61 (m, 2H); 7,66-7,71 (m, 1 H); 7,82 (d, 1 H, J = 3,7 Hz); 7,88 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 7,95-7,99 (m, 2H)

Etapa 4: 4-[1-bencenosulfonyl-1H-indol-4-ylmetoximetil)ciclohexanona

45 Una solución de 1-bencenosulfonyl-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylmetoximetil)-1H-indol (920 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se mezcló con ácido clorhídrico 2N (5 ml) y se agitó 5 h a 70°C. La mezcla reactiva fue ajustada a continuación con una disolución de bicarbonato sódico a pH 8. Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 776 mg (92%), aceite amarillo.

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,23-1,40 (m, 2H); 1,87-2,08 (m, 3H); 2,09-2,20 (m, 2H); 2,34 (dt, 2H, J = 5,9, 13,7 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 4,68 (s, 2H); 6,91 (dd, 1 H, J = 0,8, 3,72 Hz); 7,20-7,25 (m, 1 H); 7,29-7,36 (m, 1 H); 7,54-7,72 (m, 3H); 7,84 (d, 1 H, J = 3,72 Hz); 7,89 (d, 1 H, J = 8,2 Hz); 7,95-8,01 (m, 2H)

Etapa 5: 4-[1-bencenosulfonil-1H-indol-4-ilmetoximetil]-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo

5 A una solución refrigerada a 0°C de dimetilamina al 40% (1,1 ml, 8,7 mmol) y metanol (0,3 ml) se adicionó una solución de ácido clorhídrico 4N (0,87 ml, 3,48 mmol), a continuación cianuro potásico (227 mg, 3,48 mmol) y luego una solución de 4-[1-bencenosulfonil-1H-indol-4-ilmetoximetil]ciclohexanona (578 mg, 1,45 mmol) en metanol/tetrahidrofurano (1 ml/1 ml). Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de adicionar agua (3 ml), se extrajo con dietil éter (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 630 mg (96%), aceite amarillo viscoso.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,01-1,37(m, 4H); 1,39-1,83 (m, 3H); 1,97-2,11 y 2,11-2,21 (2 m, 2H); 2,18 y 2,23 (2 s, 6H); 3,25 (d, 0,33H, J = 6,5 Hz); 3,28 (d, 1,67H, J = 6,3 Hz); 4,64 y 4,66 (2 s, 2H); 6,88-6,92 (m, 1 H); 7,18-7,24 (m, 1 H); 7,28 -7,35 (m, 1 H); 7,55-7,63 (m, 2H); 7,65-7,72 (m, 1 H); 7,83 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 7,88 (d, 1 H, J = 8,25 Hz); 7,95-8,01 (m, 2H). La proporción de diastereoisómeros es de aprox. 1:5

Etapa 6: N,N-dimetil-1-fenil-4-(((1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamino (uno de dos diastereómeros posibles)

15 A una solución helada de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano 2M (2,8 ml, 5,58 mmol) se adicionó gota a gota, bajo argón, una solución de 4-[1-bencenosulfonil-1H-indol-4-ilmetoximetil]-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo (630 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) y a continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva con una disolución de cloruro de amonio al 20% (5 ml). Las fases fueron separadas y se extrajo la acuosa con dietil éter (2 x 10 ml).
20 Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas una disolución de cloruro sódico (20 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (554 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (30 g, 18 x 2,5 cm) primero con acetato de etilo y después una vez más (20 g, 22 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (2:1). Rendimiento: 296 mg (42%), aceite incoloro.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,26-1,46 (m, 4H); 1,45-1,56 (m, 2H); 1,54-1,68 (m, 1 H); 1,89 (s, 6H); 2,51-2,58 (m, 2H); 3,30-3,32 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,93 (dd, 1H, J = 0,8, 3,7 Hz); 7,20-7,25 (m, 2H); 7,27-7,36 (m, 5H); 7,54-7,61 (m, 2H); 7,65-7,70 (m, 1 H); 7,84 (d, 1 H, J = 3,7 Hz); 7,89 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 7,96-8,00 (m, 2H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,4 (2C); 32,0 (2C); 36,9; 37,4 (2C); 58,5; 70,1; 75,3; 108,0; 112,3; 122,4; 124,5; 126,1; 126,5 (2C); 126,6 (2C); 126,7; 127,2 (2C); 129,1 ; 129,8 (2C); 131,7; 134,1; 134,5; 137,0; 139,4. Se trata de un diastereoisómero uniforme.

30 **Ejemplo 71 (no de la invención):**
4-(((1H-indol-4-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamino (uno de dos diastereómeros posibles)

35 Una solución de N,N-dimetil-1-fenil-4-(((1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamino (230 mg, 0,46 mmol) en metanol (20 ml) se mezcló con hidróxido sódico 2N (2 ml) y se agitó 4,5 h a reflujo. A continuación la mezcla reactiva fue ajustada con ácido clorhídrico 2N a pH ~5-6 y se retiró el metanol por destilación en vacío. La solución acuosa fue ajustada con bicarbonato sódico a pH ~8-9 y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El residuo (159 mg) fue purificado mediante cromatografía flash (10 g, 16 x 1,5 cm) con diclorometano /metanol (9:1). Rendimiento: 87 mg (52%), aceite incoloro.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,48-1,84 (m, 7H); 2,05 (s, 6H); 2,46-2,56 (m, 2H); 3,48 (d, 2H, J = 6,8 Hz); 4,85 (s, 2H); 6,68-6,71 (m, 1 H); 7,10-7,14 (m, 1H); 7,15-7,18 (m, 1 H); 7,19-7,22 (m, 1H); 7,30-7,39 (m, 6H); 8,34 ancho s, 1 H); ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,7; 32,0 (muy br); 37,0 (muy ancho); 37,8; 59,7 (muy ancho); 71,9; 75,3 (muy ancho); 101,2; 110,6; 119,1; 121,7; 124,0; 126,4; 126,7; 127,0; 127,5; 128,4; 130,5; 135,9; LC-MS (método 7): m/z: [M+H]⁺ = 363,3, Rt 2,9 min

45 **Ejemplo 72 (no de la invención):**
N,N-dimetil-1-fenil-4-(((2-(trietilsilil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamino (uno de dos diastereómeros posibles)

50 Una mezcla de Ain-1 (1.10 g, 2.8 mmol), 4-trifluorometoxi-2-yodoanilina (Ia-12) (1,13 g, 3,7 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio(II) (PEPPSI, 380 mg, 0,56 mmol) y carbonato sódico (1,48 g, 14 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida anhidra a 100°C durante 18 h. El disolvente fue retirado en vacío y el residuo distribuido entre agua y dietil éter (cada vez 60 ml). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y con una disolución de tiosulfonato sódico (cada vez 30 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto (2,70 g) fue purificado mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:6). Rendimiento: 1,33 g (85%), aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86-0,99 (m, 15H); 1,28-1,65 (m, 9H); 1,87 (s, 6H); 2,51-2,58 (m, 2H); 4,63 (s, 2H); 7,06 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 7,18-7,24 (m, 1 H); 7,27-7,37 (m, 4H), 7,47 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,52 (s, 1 H); 10,92 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,1; 7,2; 24,5; 32,0; 37,0; 37,4, 58,5; 64,4; 74,7; 110,8; 112,3; 115,1; 120,4 (q, J = 254 Hz); 121,9; 126,1; 126,5; 127,2; 128,4; 136,2; 137,1; 139,4; 141,5, m/z: [M+H]⁺ = 561,4

5 Ejemplo 73 (no de la invención):

N,N-dimetil-1-fenil-4-(((5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamino (uno de dos diastereómeros posibles)

10 Una suspensión de monohidrato de fluoruro de benciltrimetilamonio (966 mg, 5,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) fue mezclada con criba molecular de 4 Å activada (4,00 g) y agitada 1h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la suspensión con una solución del ejemplo 72 (1,08 g, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y se agitó 1 h a reflujo. La mezcla reactiva fue filtrada, el residuo de filtro se concentró en vacío y el residuo (1,13 g) se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5). Rendimiento: 546 mg (64%), aceite amarillento.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,28-1,64 (m, 7H); 1,89 (s, 6H); 2,54 (br d, 2H, J = 14,3 Hz); 3,29 (br d, 2H, J = 6,3 Hz); 4,62 (s, 2H); 7,04-7,09 (m, 1 H); 7,19-7,25 (m, 1 H); 7,27-7,36 (m, 4H); 7,44-7,53 (m, 3H), 11,25 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,5; 32,0; 37,0; 37,4; 58,5; 64,2; 74,3; 111,0; 112,5; 112,8; 114,7; 120,4 (q, J = 254 Hz); 126,1; 126,5; 126,9; 127,0; 127,2; 134,8; 139,4; 141,6 (ancho), m/z: [M+H]⁺ = 447,3

Investigación de la efectividad de los compuestos de la invención

Medida de la unión a ORL1

20 Los derivados de ciclohexano de fórmula general I fueron analizados en un ensayo de enlace a receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ usando membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Estas mediciones se llevaron a cabo según el método de Ardati y col. (Mol. Pharmacol. 51, 1997, p. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de enlace fueron realizados respectivamente con 20 µg de proteína de membrana por cada 200 µl de preparación en 50 mM de Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ y 1 mM EDTA. El enlace al receptor ORL1 fue determinado empleando 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg) mediante incubación durante una hora a TA y medición posterior en un contador de centelleo Trilux (Wallax, Finlandia).

Medida del enlace a µ

30 La afinidad de receptor por el receptor opioide µ humano se determinó en una preparación homogénea de placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series de dilución del derivado de 4-aminociclohexano sustituido correspondiente a ensayar con una preparación de membrana receptora (15-40 µg de proteína por 250 µl de preparación de incubación) de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide µ humano (RB-HOM-preparación de membrana receptora de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas de WGA-SPA (perlas SPA de aglutinina de germen de trigo de Amersham/ Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 µl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó 50 mmol/l Tris-HCl complementado con 0,05% en peso de azida sódica y 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para la determinación del enlace no específico se adicionaron además 25 µmol/l de naloxona. Después de concluir el período de incubación de noventa minutos, se centrifugaron las placas de microtitulación durante 20 minutos a 1.000 g y se midió la radioactividad en un contador-β (Microbeta-Trilux, Empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento en porcentaje del ligando radioactivo de su enlace al receptor opioide µ humano a una concentración de las sustancias de ensayo de 1 µmol/l e indicado la inhibición en porcentaje (%inhibición) del enlace específico. En parte se calculó a partir del desplazamiento en porcentaje, a concentraciones diferentes de los compuestos a ensayar de fórmula general I, las concentraciones de inhibición IC₅₀ que causan un desplazamiento del 50% del ligando radioactivo. Mediante la transformación con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

Los compuestos de la invención se unen al receptor ORL1 y/o al receptor µ.

Modelo Chung: dolor mononeuropático después de ligadura del nervio espinal

50 Animales: Machos de ratas Sprague Dawley (140-160 g) de un criadero comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia) fueron sometidos a un ritmo de luz-oscuridad de 12:12h. Los animales fueron mantenidos con alimento y agua corriente *ad libidum*. Se respetó una pausa de una semana entre la entrega de los animales y la operación. Los animales fueron analizados después de la operación durante un período de 4-5 semanas, respetando un tiempo de reposo de al menos una semana.

5 Descripción del modelo: Bajo narcosis con Pentobarbital (Narcoren®, 60 mg/kg, i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania), se expusieron los nervios espinales izquierdos L5, L6, eliminando una parte del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo del cuerpo vertebral lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 fueron aislados cuidadosamente y ligados con una ligadura fija (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen Ag, Melsungen, Alemania) (Kim and Chung 1992). Después de ligar se cosió el músculo y el tejido adyacente y se cerró la herida mediante grapas metálicas.

10 Después de un período de recuperación de una semana, los animales se dispusieron en jaulas con piso de alambre para medir la alodinia mecánica. Se determinó el umbral de retracción con un filamento von Frey electrónico (Somedic AB, Malmö, Suecia) en la pata trasera ipsi y/o contralateral. La media de cinco estimulaciones consecutivas generó el tiempo de medida. Los animales fueron probados 30 min antes y en diferentes momentos después de la administración de la sustancia de ensayo o una solución vehículo. Los datos fueron determinados como % del efecto máximo posible (%MPE) de los ensayos previos de los animales individuales (=0% MPE) y los valores de los ensayos de un grupo de control de simulacro (=100% MPE). Como alternativa se representó el umbral de retracción en gramos.

15 Evaluación estadística: se determinaron los valores ED₅₀ y las áreas al 95% de confianza mediante análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo. Los datos fueron analizados mediante un análisis de variación con mediciones repetidas y análisis post hoc según Bonferroni. El tamaño de grupo era usualmente n=10.

20 Referencias: Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50, (1992) 355-363.

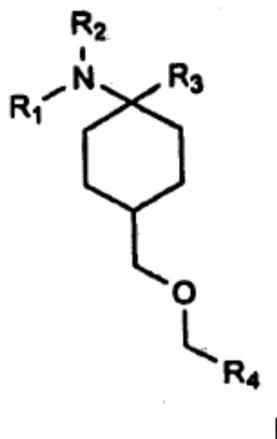
25 La investigación del ejemplo 10 en el modelo de Chung muestra que el compuesto actúa principalmente en el lado ipsilateral (es decir, en el dolor neuropático) (Cf. también la figura 1). En contraste, en el lado contralateral, no dañado, se observó sólo un efecto muy pequeño y estadísticamente no significativo. El ensayo muestra que en un animal el compuesto tiene una actividad muy buena frente al dolor neuropático, porque el estado de alodinia (visible en la reducción del umbral de retracción de aproximadamente 55 gramos a 25 gramos) es anulado casi por completo (visible en el incremento del umbral de retracción por encima de 40 gramos). La ausencia de un efecto en el lado contralateral señala que el compuesto a la dosificación del ensayo no tiene, *per se*, actividad antinociceptiva, es decir, una actividad supresora del dolor en general. De ello se concluye que el compuesto anula el estado patológico de alodinia en la situación neuropática sin tener
30 directamente una actividad analgésica. Esto significa que se puede dosificar más bajo para la terapia del dolor neuropático de lo que sería necesario para el tratamiento de un dolor agudo.

Solución parenteral de un derivado de 4-aminociclohexano sustituido de la invención

35 38 g de uno de los derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de la invención, aquí el ejemplo 3, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y se ajusta a continuación a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra.

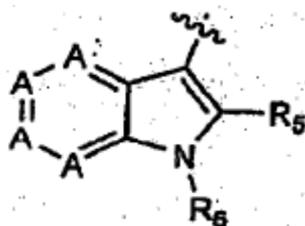
REIVINDICACIONES

1. Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos de fórmula general I,



donde

- 5 R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, metilo o H, o los grupos R^1 y R^2 , junto con el átomo de N, forman un anillo y significan conjuntamente $(CH_2)_3$;
 R^3 significa fenilo, en cada caso no sustituido o monosustituido con F, Cl, CN, CH_3 ; tienilo; o n-butilo, no sustituido o mono o poli sustituido con OCH_3 , OH, OC_2H_5 , en particular con OCH_3 ;
 R^4 es



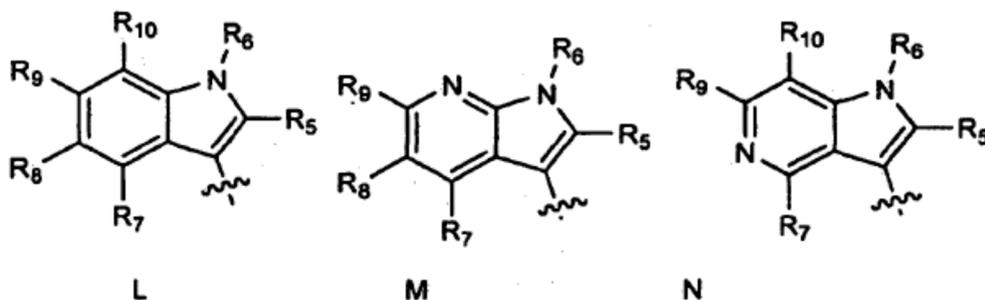
10

donde

- 15 A es N o CR^{7-10} , donde A es N al menos una vez;
 R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente, H, F, Cl, Br, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , tert-butilo, $Si(etilo)_3$, $Si(metil)_2(tert-butil)$, SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$, preferentemente $Si(etilo)_3$, $Si(metil)_2(tert-butil)$, CN, CF_3 , F, $C(O)CH_3$, SO_2CH_3 o CH_3 ; y
 R^6 representa H, CH_3 o $C(O)CH_3$.

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

- 20 2. Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^4 significa una de las estructuras L, M o N



donde los grupos R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} denotan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , tert-butilo, $Si(etilo)_3$, $Si(metil)_2(tert-butilo)$, SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, NO_2 , SH, CF_3 , OH,

OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂, en particular Si(etilo)₃, Si(metil)₂(tert-butilo), CN, CF₃, F, C(O)CH₃, SO₂CH₃ o CH₃, y R⁶ es H, CH₃ o C(O)CH₃.

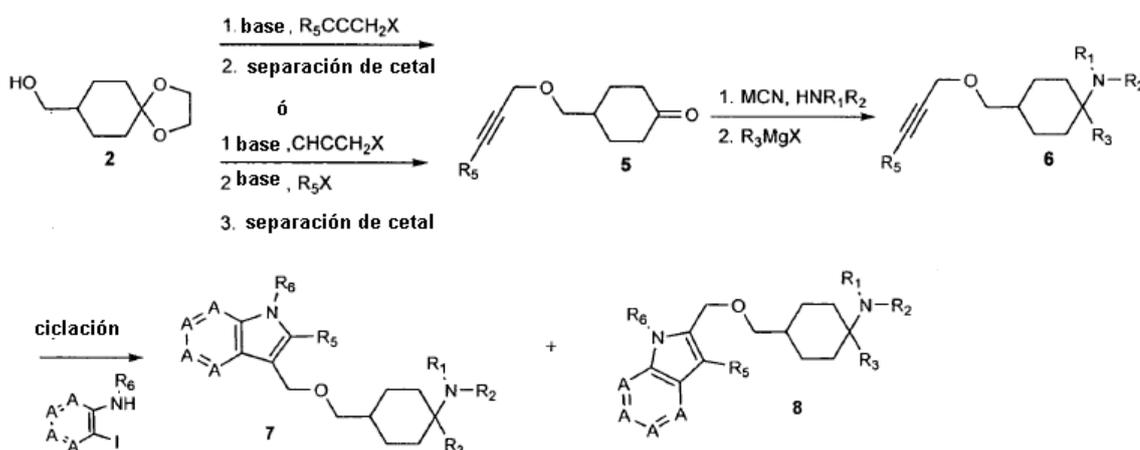
3. Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos según una de las reivindicaciones anteriores del grupo:

1. [1-fenil-4-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina
2. [1-fenil-4-(1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina
3. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-ciano-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
4. 1-fenil-4-(((5-ciano-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
5. 1-fenil-4-(((5-ciano-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
6. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
7. 1-fenil-4-(((5-trifluorometil-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
8. 1-fenil-4-(((5-trifluorometil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
9. 1-fenil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
10. 1-fenil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
11. 1-fenil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina
12. 4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-fenil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
13. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
14. 1-fenil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina
15. 4-(((1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-fenil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
16. 1-(3-(((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-1-il)etanona
17. 4-(((5-fluor-1-(metilsulfonil)-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
18. 1-fenil-4-[2-(terc-butildimetilsilanil)-1H-indol-3-ilmetoximetil]ciclohexil-dimetilamina
19. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
20. 1-fenil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
21. {1-bencil-4-[2-(terc-butildimetilsilanil)-1H-indol-3-ilmetoximetil]ciclohexil}-dimetilamina
22. [1-bencil-4-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina
23. [1-bencil-4-(1H-indol-3-ilmetoximetil)ciclohexil]dimetilamina
24. 1-bencil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
25. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
26. 1-bencil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
27. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina
28. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina
29. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
30. 4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
31. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina
32. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
33. 4-(((1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
34. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-ciclohexanoamina
35. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
36. 4-(((1H-indol-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetilciclohexanoamina
37. 1-bencil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
38. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
39. 1-bencil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
40. 1-bencil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina, clorhidrato
41. 4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
42. 1-bencil-4-(((2-(terc-butildimetilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)-metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
43. 1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina
44. 4-(((1H-indol-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
45. 1-butil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
46. 1-butil-4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetilciclohexanoamina
47. 1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)-metil)ciclohexanoamina
48. 4-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
49. 1-butil-N,N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina
50. 4-(((1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)metoxi)metil)-1-butil-N,N-dimetil-ciclohexanoamina
51. 1-butil-4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N-dimetil-ciclohexanoamina
52. 1-butil-N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina
53. 1-butil-N-dimetil-4-(((2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina
54. 1-butil-N-dimetil-4-(((5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)ciclohexanoamina

55. 4-(((5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina
 56. 4-(((5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-(tiofen-2-il)-ciclohexanoamina
 57. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-2-(trietilsilil)-1H-indol
 58. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-1H-indol
 59. 4-(((5-fluor-1-metil-2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
 60. 4-(((5-fluor-1-metil-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina
 61. 4-(((5-fluor-1-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina
 62. 1-(3-(((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-5-fluor-1H-indol-1-il)-etanona
 63. 4-(((2-terc-butil-5-fluor-1H-indol-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina
 64. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-2-(trietilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina
 65. 3-(((4-(acetidin-1-il)-4-fenilciclohexil)metoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
 66. 4-(((2-terc-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metoxi)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexanoamina

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

4. Método para la producción de derivados de 4-aminociclohexano sustituidos según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que



donde

- 20 a) La transformación de la 4-hidroximetilciclohexanona 2 protegida con cetal puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol o diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo terc-butanolato de potasio, metanolato o etanolato de sodio, hidruro de litio o de sodio, hidróxido de potasio o de sodio, esponja de protones, butil-litio, u otros compuestos organometálicos como reactivos de Grignard, por ejemplo cloruro o bromuro de etilmagnesio, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, cloruro de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio y con un medio de alquilación R^5CCCH_2X con $X = Cl, Br,$ a temperaturas entre -10 y $120^\circ C$ y susiguiente separación del cetal;
- 25 b) las ciclohexanonas sustituidas de fórmula general 5 reaccionan, en medio acuoso o disolventes orgánicos, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano, o mezclas de estos medios, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo $HCl, HBr, H_2SO_4, HClO_4$ o H_3PO_4 , de una fuente de cianuro, por ejemplo cianuro sódico o ptásico, cianuro de zinc, cianuro de trimetilsililo, acetona-cianhidrina, con una amina HNR^1R^2 , o su clorhidrato $HNR^1R^2 \cdot HCl$, a temperaturas entre 20 y $60^\circ C$, y el intermedio obtenido reacciona en disolventes orgánicos, por ejemplo hexano, pentano, tolueno, éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano o metil t-butil éter, con un reactivo de Grignard $MgXR^3$ con $X = Cl, Br, I$, a temperaturas entre -10 y $40^\circ C$, para dar los derivados de 4-alquinoximetil-ciclohexanoamina de fórmula general 6:
- 30 c) los derivados de 4-alquinoximetil-ciclohexanoamina 1-sustituidos de fórmula general 6 se transforman en los derivados de 4-aminociclohexano de la invención de fórmulas 7 y 8 en disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xileno, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio, de potasio o de cesio o fosfato potásico, en presencia de $PdCl_2, Pd(OAc)_2, PdCl_2(MeCN)_2$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$ o de cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-

- 5 cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI®), opcionalmente en presencia de ligantes adicionales, por ejemplo trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-*t*-butilfosfina, opcionalmente en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio, a temperaturas entre 60 y 180°C, también con apoyo de microondas.
5. Medicamento que contiene al menos un derivado de 4-aminociclohexano sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 3, opcionalmente junto con aditivos y/o adyuvantes apropiados y/u opcionalmente otros principios activos.
- 10 6. Utilización de un derivado de 4-aminociclohexano sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, dolor por polineuropatía diabética o dolor por neuralgia post herpes zoster.

