



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 312**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05781131 .7**

96 Fecha de presentación : **03.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1784402**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Derivados de pirrolo [3,2-c]piridina y procesos para la preparación de los mismos.**

30 Prioridad: **03.09.2004 KR 20040070536**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **YUHAN CORPORATION**
49-6 Taebang-dong, Tongjak-gu
Seoul 156-754, KR

72 Inventor/es: **Kim, Jae-Gyu;**
Ahn, Byung-Nak;
Lee, Hyouk-Woo;
Yoon, Suk-Won;
Yoon, Young-Ae;
Kim, Dong-Hoon;
Keum, Se-Hoon;
Shin, Young-Ah;
Kang, Heui-Il y
Choi, Ryong

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 367 312 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 pirrolo[3,2-c]piridina y procesos para la preparación de los mismos

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados pirrolo[3,2-c]piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una excelente actividad inhibidora contra la secreción de ácido gástrico, a procesos para la preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

10 La enfermedad de úlcera peptídica se produce cuando los factores ofensivos que implican secreción de ácido gástrico son fuertes o cuando los factores de defensa de la mucosa gástrica son débiles. Para el tratamiento de la enfermedad de úlcera peptídica, se han usado diversos fármacos tales como antiácidos, agentes anticolinérgicos, antagonistas de receptores H e inhibidores de la bomba de protones. La entrada del Omeprazol como un inhibidor de la bomba de protones ha reavivado actividades de investigación en este campo.

15 Sin embargo, se ha precisado que la inhibición de la bomba de protones con Omeprazol es irreversible, provocando por lo tanto la inhibición prolongada de secreción de ácido gástrico, lo que puede inducir a efectos secundarios. Por consiguiente, se han realizado diversos intentos para desarrollar un inhibidor reversible de la bomba de protones. Por ejemplo, en los documentos WO 98/37.080 (AstraZeneca AB), WO 00/17.200 (Byk Gulden Lomborg Chem.) y en la Patente de Estados Unidos N° 4.450.164 (Schering Corporation) se describen derivados de imidazopiridina como un inhibidor reversible de la bomba de protones. Adicionalmente, también se describen derivados de pirimidina en la Patente Europea N° 775.120 (Yuhan Corp.).

25 El documento WO 99/28322 también describe compuestos heterocíclicos sustituidos para la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Los compuestos incluyen determinados compuestos pirazina, piridazina, piridina y pirimidina.

La presente invención proporciona nuevos derivados pirrolo[3,2-c]piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que poseen excelentes efectos sobre la inhibición de la bomba de protones y poseen la capacidad de conservar un efecto inhibidor reversible sobre la bomba de protones.

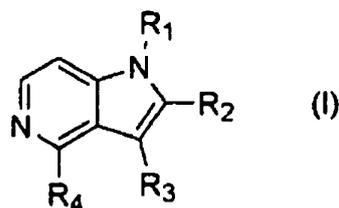
30 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado pirrolo[3,2-c]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Adicionalmente, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparación del derivado pirrolo[3,2-c]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Adicionalmente, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado pirrolo[3,2-c]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Mejor Modo

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



45

en la que:

50 R₁ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅ alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₇, alquil-tiazolilo C₁-C₃ y 1,3-dioxolanilo; un grupo alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo C₃-C₇; o un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃,

55 R₂ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

R₃ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; o un grupo bencilo sustituido una o más veces con halógeno, y

5 R₄ es un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; un grupo benciloxi opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; o un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fenoxicarbonilo, bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, y benzoílo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

Entre los compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención, se prefieren aquellos en los que:

10 R₁ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, metiltiazolilo y 1,3-dioxolanilo; un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquino C₂-C₆ lineal o ramificado; ciclopropilo; ciclopentilo; o un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi,

15 R₂ es un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

20 R₃ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un grupo alqueno C₂-C₅ lineal o ramificado; o un grupo bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, y

25 R₄ es un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; un grupo benciloxi opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; o un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fenoxicarbonilo, bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno y benzoílo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

30 Son compuestos más preferidos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención:

30 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

35 clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

40 clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 1-propil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

45 clorhidrato de 1-butil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

50 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isobutil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbutil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

55 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopentil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopropilmetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

60 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(pent-4-inil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

65 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-hidroxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-metoximetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 5 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-etoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietoximetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 10 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 15 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-clorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 20 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metoxibencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 25 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 30 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-etil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 35 clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isopropil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 1-isobutil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 40 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 45 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 50 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 55 clorhidrato de 7-[N-bencil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 7-[N,N-di-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 7-[N-acetil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 60 clorhidrato de 7-[N-isobutiril-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 7-[N-benzoil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 65 clorhidrato de 7-[N-(2-clorobenzoil)-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

- clorhidrato de 7-[N-(4-fluorobencil)-N-fenoxicarbonil]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 5 clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1-etil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 10 clorhidrato de 3-bencil-1-propil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 1-alil-3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 15 clorhidrato de 3-bencil-1-isobutil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1-ciclopropil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1-ciclopropilmetil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 20 clorhidrato de 3-bencil-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 25 clorhidrato de 3-bencil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 1,3-dibencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1-(2-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 30 clorhidrato de 3-bencil-1-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1-(4-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 35 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina sódica;
- clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 40 clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 45 clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 50 clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 55 clorhidrato de 3-(3-fluorobencil)-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-alil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- clorhidrato de 3-alil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina.
- 60 Entre ellos, son compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables:
- 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
- 65 clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

5 clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-hidroxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

10 clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 3-bencil-1-etil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

15 clorhidrato de 3-bencil-1-ciclopropil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 3-bencil-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

20 clorhidrato de 3-bencil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

clorhidrato de 1,3-dibencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;

3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina sódica;

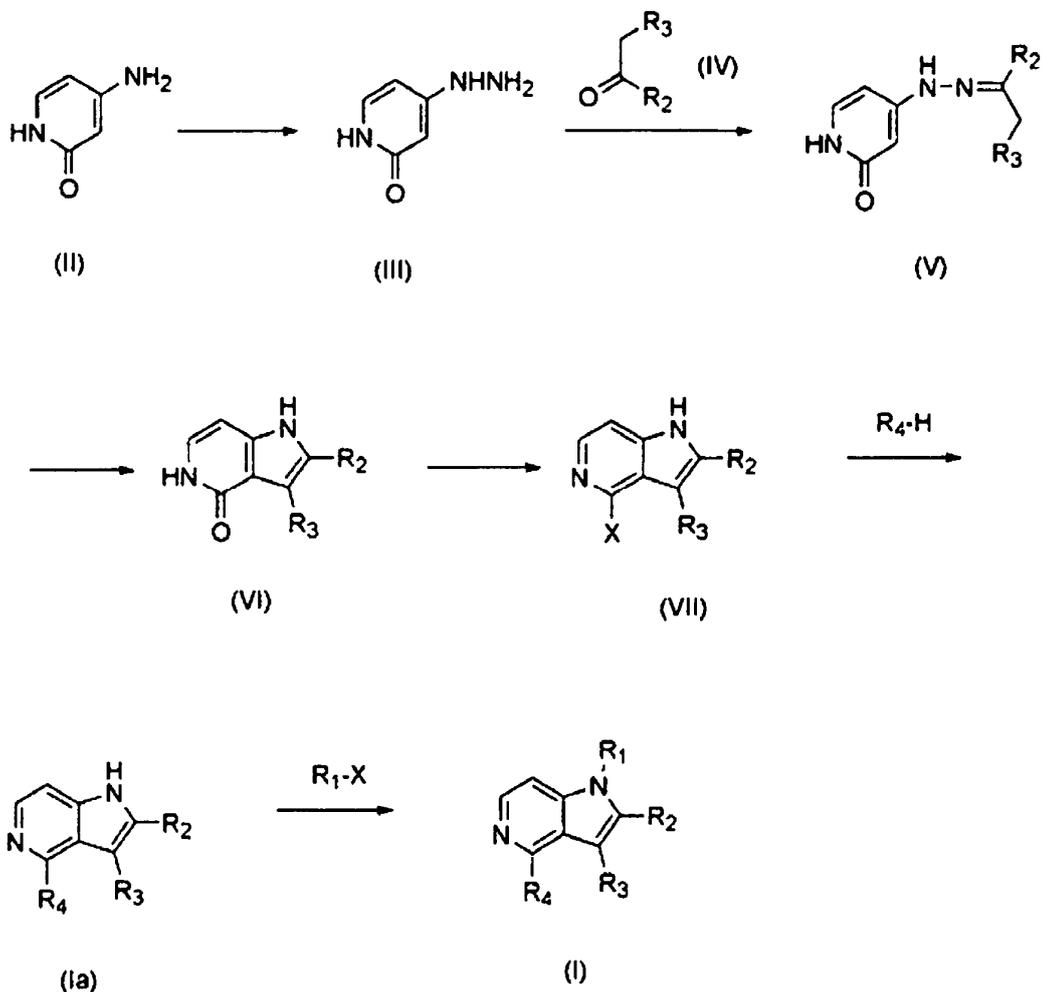
25 clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formas salinas no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las sales no tóxicas pueden incluir sales de adición de ácidos convencionales usadas en el campo de los agentes antiulcerosos, por ejemplo, sales originadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico o ácido nítrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico o ácido trifluoroacético. Además, las sales no tóxicas incluyen formas salinas metálicas convencionales, por ejemplo, sales originadas a partir de metales, tales como litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Dichas sales de adición de ácidos o sales metálicas pueden prepararse de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales.

La presente invención incluye, dentro de su alcance, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el siguiente Esquema 1:

40

Esquema 1.



en el que, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente y X es halógeno.

5 Específicamente, el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando un proceso que comprende: (a) añadir una solución de nitrito sódico a un compuesto de fórmula (II), seguido del producto resultante con cloruro de estaño, para obtener un compuesto de fórmula (III); (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV) para obtener un compuesto de la fórmula (V); (c) realizar una reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (VI); (d) halogenar el compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (VII); (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con R₄-H para obtener un compuesto de fórmula (Ia); y (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con R₁-X para obtener un compuesto de fórmula (I).

15 En el proceso del Esquema 1, los compuestos de fórmula (II) y (IV) están disponibles en el mercado. La etapa (a) may puede realizarse añadiendo una solución de nitrito sódico a una temperatura de -20 °C - 5 °C a una solución del compuesto de la fórmula (II) en un ácido inorgánico, seguido de reducción del producto resultante con cloruro de estaño.

20 Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV) en agitación, en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol.

La reacción de ciclación del compuesto de fórmula (V) puede realizarse en un disolvente orgánico, por ejemplo, difenil éter que tenga un punto de ebullición alto. Además, la reacción puede realizarse a una temperatura de 100 °C a ~300 °C.

El compuesto de fórmula (VI) se somete a halogenación para dar el compuesto de la fórmula (VII), usando diversos agentes de halogenación, por ejemplo, oxiclورو de fósforo. Además, la reacción de halogenación puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura de 40 °C - 100°C.

30

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con R₄-H para obtener un compuesto de fórmula (Ia). La reacción del compuesto de la fórmula (VII) y R₄-H puede realizarse en presencia de una base, tal como hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico o hidróxido potásico. Además, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y tolueno, y a temperatura ambiente o a una temperatura de 40 °C~ 100 °C.

El compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con R₁-X para obtener finalmente un compuesto de fórmula (I). La reacción del compuesto de fórmula (Ia) y R₁-X puede realizarse en presencia de una base, tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico. Además, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y a temperatura ambiente o a una temperatura de 40°C~ 100°C. Para aumentar la velocidad de reacción y/o un rendimiento de la reacción, puede usarse una cantidad catalítica de 18-corona-6.

La presente invención incluye adicionalmente, dentro de su alcance, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales y enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos, incluyendo seres humanos, tales como gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, reflujo esofágico y síndrome de Zollinger-Ellison. Adicionalmente, los compuestos o sus sales de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los que se desea un efecto antisecretor gástrico, por ejemplo en pacientes con gastrinomas y en pacientes con sangrado gastrointestinal superior agudo. Los compuestos o sus sales de la presente invención también pueden usarse en pacientes en estado de cuidados intensivos y para prevenir pre- y post-quirúrgicamente la entrada de ácidos y ulceración por estrés.

La composición de la presente invención también puede incluir aditivos tales como lactosa o almidón de maíz, lubricantes tales como estearato de magnesio, emulsionantes, agentes de suspensión, estabilizantes y agentes isotónicos. Si fuera necesario, también pueden añadirse agentes edulcorantes y/o agentes saporíferos.

La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral, incluyendo vías de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica. Por lo tanto, la composición de la presente invención puede formularse en varias formas tales como comprimidos, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para el uso oral, normalmente se añaden vehículos tales como lactosa, almidón de maíz y agentes lubricantes, como por ejemplo, estearato de magnesio. En el caso de cápsulas para administración oral, como diluyente puede usarse lactosa y/o almidón de maíz seco. Cuando se necesita una suspensión acuosa para el uso oral, el ingrediente activo puede combinarse con agentes de suspensión y/o emulsionantes. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o saporíferos. Para el uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenosa, normalmente se preparan soluciones estériles del ingrediente activo y el pH de las soluciones debe ajustarse y tamponarse adecuadamente. Para el uso intravenoso, la concentración total de solutos debe controlarse para hacer isotónica la preparación. Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una solución acuosa que contenga vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solución salina, a un nivel de pH de 7,4. Las soluciones pueden introducirse en la corriente sanguínea intramuscular del paciente mediante inyección local con émbolo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad eficaz que varía de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg al día en un paciente sujeto. Por supuesto, la dosificación puede cambiarse de acuerdo con la edad, peso, susceptibilidad o síntomas del paciente.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Preparación 1, 4-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Etapas 1: 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona

Se añadió 2,4-dihidroxipiridina (20,3 g, 183,0 mmol) a la mezcla de 2-metoxietanol (400 ml) y una solución al 55% de hidrato de hidrazina (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 24 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 88,3%)

TLC; cloruro de metileno/metanol = 10/1 (v/v); R_f = 0,1

¹H RMN (CDCl₃) δ 10,30 (s a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,91 (s a, 2H)

Etapas 2: 4-(N'-sec-butiliden-hidrazino)-1H-piridin-2-ona

Se añadieron 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona (20,1 g, 161,0 mmol) preparada en la Etapa 1 y 2-butanona (21,6 ml,

241,0 mmol) a etanol (400 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 4 horas y se enfrió a 0 °C. El precipitado resultante se filtró y después con etanol frío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 75,0%)

5 TLC; cloruro de metileno/metanol= 10/1 (v/v); Rf = 0,3

¹H RMN (CDCl₃) δ 10,48 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,18 (c, 2H), 1,97 (s, 3H), 0,99 (t, 3H)

10 Etapa 3: 2,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

Se añadió 4-(N'-sec-butiliden-hidrazinop-1H-piridin-2-ona (16,6 g, 92,6 mmol) preparada en la Etapa 2 a difenil éter (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió n-Hexano (200 ml) en agitación a la mezcla de reacción, que después se filtró. El sólido resultante se recristalizó con metanol (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 73,2%)

TLC; acetato de etilo (100%); Rf = 0,2

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,99(s a, 1H), 10,55 (s a, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)

Etapa 4: 4-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

25 Se añadió 2,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (6,0 g, 37,0 mmol) preparada en la Etapa 3 a oxocloruro de fósforo (230 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (200 ml). La solución obtenida se alcalinizó con una solución saturada de amoníaco en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 43,0%)

30 TLC; acetato de etilo/n-hexano=1/1 (v/v); Rf = 0,4

35 ¹H RMN (CDCl₃) δ 11,55(s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

Preparación 2, 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

Etapa 1: 4-[N-(1-metil-3-fenil-propilideno)-hidrazino]-1H-piridin-2-ona

40 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona (5,39 g, 43,1 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y bencilacetona (9,70 ml, 64,6 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 66,5%) El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

45 Etapa 2: 3-bencil-2-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 3 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-[N'-(1-metil-3-fenil-propilideno)-hidrazino]-1H-piridin-2-ona (7,30 g, 28,6 mmol) preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 94%)

50 ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,99 (s a, 1H), 10,55 (s a, 1H), 7,33(m, 5H) 6,86 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,10(s, 2H), 2,25 (s, 3H)

Etapa 3: 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

55 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 4 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 3-bencil-2-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (4,82 g, 20,2 mmol) preparada en la Etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 33%)

60 ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,54 (s a, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)

Preparación 3, 4-cloro-3-(3-fluorobencil)-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

Etapa 1:4-[N-(1-metil-3-(3-fluorofenil)-propilideno)-hidrazino]-1H-piridin-2-ona

65 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó

4-hidrazino-1H-piridin-2-ona (5,39 g, 43,1 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y 3-fluorobencilacetona (9,82 ml, 65,1 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 63,4%) El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Etapa 2: 3-(3-fluorobencil)-2-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 3 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-[N-(1-metil-3-(3-fluorofenil)-propilideno)-hidrazino]-1H-piridin-2-ona (7,23 g, 27,7 mmol) preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 88%)

10 $^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,87(s a, 1H), 10,43 (s a, 1H), 7,33 (m, 3H) 7,22(s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,25 (s, 3H)

15 Etapa 3: 4-cloro-3-(3-fluorobencil)-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 4 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 3-(3-fluorobencil)-2-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (4,92 g, 20,9 mmol) preparada en la Etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 32%)

20 $^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,43 (s a, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)

Preparación 4, 3-alil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

25 Etapa 1: 4-[N'-(1-metil-pent-4-enilideno)hidrazino]-1H-piridin-2-ona

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona (5,39 g, 43,1 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y 5-hexen-2-ona (7,41 ml, 64,6 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 71,3%)

30 $^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,33(s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 2,16 (m, 2+2H), 1,69 (s, 3H)

Etapa 2: 3-alil-2-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

35 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 3 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-[N'-(1-metil-pent-4-enilideno)-hidrazino]-1H-piridin-2-ona (6,87 g, 30,7 mmol) preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85%)

40 $^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,80 (s a, 1H), 10,22 (s a, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,28 (d, 2H), 1,94 (s, 3H)

Etapa 3: 3-alil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

45 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 4 de la Preparación 1, con la excepción de que se usó 3-alil-2-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (4,31 g, 18,4 mmol) preparada en la Etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 36%)

$^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,33 (s a, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,22 (d, 2H), 1,95 (s, 3H)

50 Ejemplo 1.

2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c] piridina

55 Una mezcla de 4-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (1,49 g, 8,25 mmol) preparada en Preparación 1 y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (4 ml) se agitó durante 12 horas a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 77,1%)

60 TLC; acetato de etilo (100%); Rf = 0,5

$^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 7,65 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 4,69 (s a, 2H), 3,87 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 2.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 5 Se disolvió 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (1,83 g, 6,59 mmol) preparada en el Ejemplo 1 en acetato de etilo (10 ml). La mezcla de reacción se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 75,2%)

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,72 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 4,77 (s a, 2H), 3,92 (s a, 2H), 3,19 (s a, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 3.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 15 Se añadió hidruro sódico (60%, 4,3 mg, 0,108 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (15 mg, 0,054 mmol) preparada en el Ejemplo 1 en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2-bromoetil metil éter (0,056 ml, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 58,4%)

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (s a, 1H), 7,23 (m, 5H), 4,83 (s a, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,02 (s a, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,25 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

Ejemplos 4 a 31

- 30 Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 4 a 31 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 3, usando 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina preparada en el Ejemplo 1; y, bromuro de alilo, bromuro de bencilo, yodometano, yodoetano, 1-yodopropano, 1-yodobutano, 2-bromopropano, 1-bromo-2-metilpropano, 1-bromo-3-metilbutano, bromociclopropano, bromociclopentano, (bromometil)ciclopropano, (bromometil)ciclobutano, (bromometil)ciclohexano, 5-cloro-1-pentina, 4-bromo-2-metil-2-buteno, 2-bromoetanol, bromometil metil éter, 2-bromoetil etil éter, cloruro de 2-metoxietoximetilo, 2-bromometil-1,3-dioxolano, cloruro de 2-fluorobencilo, cloruro de 3-fluorobencilo, cloruro de 4-fluorobencilo, cloruro de 4-clorobencilo, cloruro de 4-metilbencilo, cloruro de 4-metoxibencilo o 4-clorometil-2-metil-tiazol.

Ejemplo 4. Clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 40 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,11 (s a, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,05 (s a, 1H), 5,96 (s a, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,80 (m, 5H), 4,05 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 52,3%)

Ejemplo 5. Clorhidrato de bencil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 45 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (m, 1H), 7,23 (m, 7H), 7,04 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 45,8%)

Ejemplo 6. Clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 50 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,07 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); (Rendimiento: 69,7%)

Ejemplo 7. Clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 55 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,11 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,07 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (t, 3H); (Rendimiento: 87,5%)

Ejemplo 8. Clorhidrato de 1-propil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 60 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 1H), 7,21 (s a, 5H), 4,85 (s a, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,24 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (s a, 2H), 1,03 (s a, 3H); (Rendimiento: 75,3%)

Ejemplo 9. Clorhidrato de 1-butil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,09 (m, 1H), 7,22 (s a, 5H), 4,88 (s a, 2H), 4,11 (m, 4H), 3,26 (s a, 2H), 2,39 (s a, 6H), 1,83 (s a, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,05 (s a, 3H); (Rendimiento: 83,0%)

5

Ejemplo 10. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,05 (s a, 1H), 7,22 (s a, 5H), 4,79 (s a, 3H), 4,00 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,65 (s a, 6H); (Rendimiento: 59,6%)

10

Ejemplo 11. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isobutil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (m, 1H), 7,22 (s a, 4H), 7,06 (s a, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,03 (s, a, 2H), 3,91 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,96 (s a, 6H); (Rendimiento: 67,6%)

15

Ejemplo 12.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbutil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,09 (s a, 1H), 7,22 (s a, 4H), 7,04 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,01 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,02 (d, 6H); (Rendimiento: 66,8%)

20

Ejemplo 13. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,33 (s a, 1H), 7,26 (s a, 5H), 4,74 (s a, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,29 (s a, 2H), 2,76 (s a, 2H), 2,31 (s a, 6H), 1,59 (s a, 4H); (Rendimiento: 85,3%)

25

Ejemplo 14. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopentil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,25 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 4,81 (s a, 2H), 4,64 (s a, 1H), 4,00 (s a, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,31 (s, 3+3H), 1,79 (m, 4H); (Rendimiento: 77,5%)

30

Ejemplo 15.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopropilmetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,10 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,03 (m, 4H), 3,23 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,64 (m, 2H), 0,38 (m, 2H); (Rendimiento: 79,6%)

35

Ejemplo 16.

Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (s a, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,09 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H); (Rendimiento: 66,8%)

45

Ejemplo 17.

Clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (s, a, 1H), 7,22 (s, a, 5H), 4,84 (s, a, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,23 (s, a, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (m, 5H), 1,11 (m, 6H); (Rendimiento: 69,3%)

50

Ejemplo 18. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(pent-4-inil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,09 (s a, 1H), 7,22 (s a, 5H), 4,86 (s a, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,24 (s a, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,31 (s, 3+3H), 1,88 (m, 1+2H); (Rendimiento: 68,9%)

55

Ejemplo 19.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (s a, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,03 (s a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,70 (s a, 2H), 4,00 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); (Rendimiento: 53,6%)

60

65

Ejemplo 20.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-hidroxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,78 (s a, 1H), 7,20 (s a, 5H), 4,74 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 3,92 (m, 4H), 3,19 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); (Rendimiento: 65,3%)

Ejemplo 21.

- 10 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-metoximetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,14 (s a, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,08 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); (Rendimiento: 77,5%)

- 15 Ejemplo 22.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-etoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,09 (s a, 1H), 7,22 (m, 5H), 4,82 (s, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,02 (s a, 2H), 3,70 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); (Rendimiento: 69,5%)

Ejemplo 23.

- 25 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietoximetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,14 (s a, 1H), 7,22 (m, 5H), 5,59 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,54 (s a, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); (Rendimiento: 58,3%)

- 30 Ejemplo 24. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-([1,3] dioxolan-2-ilmetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (s a, 1H), 7,22 (s a, 5H), 5,24 (s a, 1H), 4,87 (s a, 2H), 4,15 (s a, 2H), 4,06 (s a, 2H), 3,86 (s a, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,11 (s a, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 68,3%)

- 35 Ejemplo 25.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 40 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,09 (m, 1H), 7,21 (m, 6H), 7,05 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); (Rendimiento: 69,9%)

Ejemplo 26. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 45 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,01 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); (Rendimiento: 35,3%)

Ejemplo 27.

- 50 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); (Rendimiento: 88,5%)

- 55 Ejemplo 28.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-clorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 60 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (m, 1H), 7,24 (m, 6H), 7,03 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); (Rendimiento: 45,6%)

Ejemplo 29.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

- 65

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); (Rendimiento: 86,5%)

Ejemplo 30.

5

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metoxibencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,86 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 75,9%)

10

Ejemplo 31.

Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,86 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 69,2%)

Ejemplo 32. 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

20 Una mezcla de 4-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (1,16 g, 6,43 mmol) preparada en la Preparación 1 y 4-fluorobencilamina (3 ml, 26,2 mmol) se agitó durante 12 horas a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: 100%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 83,2%)

25 ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,33 (s a, 3H), 7,12 (s a, 2H), 6,95 (s a, 1H), 4,76 (s a, 2H), 2,31 (s a, 6H)

Ejemplo 33. Clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

30 Se disolvió 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (1,44 g, 5,34 mmol) preparada en el Ejemplo 32 en acetato de etilo (10 ml). La mezcla de reacción se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 82,5%)

^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,44 (s a, 3H), 7,06 (s a, 2H), 6,90 (s a, 1H), 4,87 (s a, 2H), 2,33 (s a, 6H)

35 Ejemplo 34. Clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

40 Se añadió (60%, 4,9 mg, 0,118 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (20 mg, 0,065 mmol) preparada en el Ejemplo 32 en N,N-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (7,3 μl , 0,118 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) tres veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 63,1%).

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,07 - 7,94 (m, 6H), 5,78 (s a, 1H), 5,15 (s a, 2H), 3,74 (s a, 3H), 2,37 (s a, 6H)

Ejemplos 35 a 46

50 Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 35 a 46 se prepararon de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 34, usando 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina preparada en el Ejemplo 32; y yodoetano, 1-yodopropano, alil bromuro, 2-bromopropano, 1-bromo-2-metilpropano, (bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, 2-bromometil-1,3-dioxolano, bromuro de bencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, bromuro de 3-fluorobencilo o bromuro de 4-fluorobencilo.

55

Ejemplo 35. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-etil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,80 (s a, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 6,81 (s a, 1H), 5,84 (s a, 1H), 5,13 (s a, 2H), 4,11 (s a, 2H), 2,38 (s a, 3H), 2,34 (s a, 3H), 1,36 (s a, 3H); (Rendimiento: 65,3%)

Ejemplo 36. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

65 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,79 (s a, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,06 (s a, 2H), 6,80 (s a, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,12 (s a, 2H), 4,01 (s a, 2H), 2,38 (s a, 3H), 2,32 (s a, 3H), 1,76 (s a, 2H), 0,96 (s a, 3H); (Rendimiento: 74,5%)

Ejemplo 37. Clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,75 (s a, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,06 (s a, 2H), 6,77 (s a, 1H), 5,97(m, 2H), 5,23 (m, 3H), 4,79 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); (Rendimiento: 55,8%)

Ejemplo 38. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isopropil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,73 (s a, 1H), 7,49 (s a, 2H), 7,06 (s a, 2H), 6,96 (s a, 1H), 5,86(s a, 1H), 5,12 (s a, 2H), 4,67 (s a, 1H), 2,36 (s a, 6H), 1,61 (s a, 6H); (Rendimiento: 58,9%)

Ejemplo 39. Clorhidrato de 1-isobutil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,73 (s a, 1H), 7,49 (s a, 2H), 7,06 (s a, 2H), 6,96 (s a, 1H), 5,86(s a, 1H), 5,12 (s a, 2H), 4,67 (s a, 1H), 2,36 (s a, 6H), 1,61 (s a, 6H); (Rendimiento: 75,3%)

Ejemplo 40. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,79 (s a, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 6,81 (s a, 1H), 5,87(s a, 1H), 5,12 (s a, 2H), 3,97 (s a, 2H), 2,39 (s a, 3H), 2,35 (s a, 3H), 1,12 (s a, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,34 (m, 2H); (Rendimiento: 65,5%)

Ejemplo 41. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,72 (s a, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,03 (s a, 2H), 6,85 (s a, 1H), 6,07(s a, 1H), 5,10 (s a, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,27 (s a, 3H), 2,41 (s a, 3H), 2,33 (s a, 3H); (Rendimiento: 67,5%)

Ejemplo 42. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-([1,3] dioxolan-2-ilmetil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,73 (s a, 1H), 7,56 (s a, 2H), 7,09 (s a, 2H), 6,97 (s a, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,07 (s a, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,38 (s a, 6H); (Rendimiento: 53,6%)

Ejemplo 43. Clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,78-7,73 (m, 11H), 6,07 (s a, 1H), 5,28 (s a, 2H), 5,12(s a, 2H), 2,42 (s a, 3H), 2,25 (s a, 3H); (Rendimiento: 58,4%)

Ejemplo 44. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,78 (s a, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,31 (s a, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,79 (s a, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,32 (s a, 2H), 5,15 (s a, 2H), 2,43 (s a, 3H), 2,27 (s a, 3H); (Rendimiento: 35,4%)

Ejemplo 45. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,78 (s a, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 5,95 (s a, 1H), 5,28 (s a, 2H), 5,13 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); (Rendimiento: 87,5%)

Ejemplo 46. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,79 (s a, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,91 (s a, 2H), 6,78 (s a, 1H), 5,93 (s a, 1H), 5,26 (s a, 2H), 5,14 (s a, 2H), 2,41 (s a, 3H), 2,25 (s a, 3H); (Rendimiento: 84,1%)

Ejemplo 47. Clorhidrato de 7-[N-bencil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

El compuesto (30 mg, 0,069 mmol) preparado en el Ejemplo 34 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (25 mg, 0,068 mmol). Se añadieron hidruro sódico (60%, 4,2 mg, 0,102 mmol) y bromuro de bencilo (0,063 ml, 0,086 mmol) se añadieron a una solución de 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (25 mg, 0,068 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 83,5%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (s a, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

Ejemplo 48. Clorhidrato de 7-[N,N di-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 47, con la excepción de que se usó 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina obtenido por tratamiento del compuesto del Ejemplo 34 con una solución saturada de bicarbonato sódico y bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 49,9%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,06 (s a, 1H), 7,19 (s a, 5H), 7,02 (s a, 4H), 4,69 (s, 4H), 3,77 (s a, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

Ejemplo 49. Clorhidrato de 7-[N-acetil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

El compuesto (20 mg, 0,061 mmol) preparado en el Ejemplo 34 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (17 mg, 0,060 mmol). Se añadieron trietilamina (0,013 ml, 0,090 mmol) y cloruro de acetilo (0,006 ml, 0,090 mmol) a una solución de 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (17 mg, 0,060 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), disuelto en acetato de etilo (1 ml) y después se saturó con ácido clorhídrico gas. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 80,5%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,31 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,84 (t, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,85 (s, 3H)

Ejemplos 50 a 53

Los compuestos del título de los Ejemplos 50 a 53 se prepararon de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 49, usando cloruro de isobutirilo, cloruro de benzoilo, cloruro de 2-clorobenzoilo o cloruro de fenoxicarbonilo, en lugar de cloruro de acetilo.

Ejemplo 50. Clorhidrato de 7-[N-isobutiril-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,33 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,21 (s a, 2H), 6,84 (s a, 2H), 5,53 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 3,86 (s a, 3H), 2,39 (s,3H), 2,17 (s a, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,14 (s,3H), 1,04 (s,3H); (Rendimiento: 53,8%)

Ejemplo 51. Clorhidrato de 7-[N-benzoil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,28 (s a, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,77 (s a, 1H), 5,31 (d, 1H), 3,62 (s a, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (s,3H); (Rendimiento: 45,6%)

Ejemplo 52. Clorhidrato de 7-[N-(2-clorobenzoil)-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,21 (s a, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,11 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 5,30 (s a, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); (Rendimiento: 52,3%)

Ejemplo 53. Clorhidrato de 7-[N-(4-fluorobencil)-N-fenoxicarbonil]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,29(s a, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 5,55 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); (Rendimiento: 62,3%)

Ejemplo 54. 3-Bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrolo [3,2-c]piridina preparada en la Preparación 2 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 89,7%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,81 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,02 - 7,31 (m, 6H), 6,87 (s a, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,87 (s a, 2H), 2,92 (s a, 2H), 2,39 (s, 3H)

Ejemplo 55. Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que Ejemplo 2, con la excepción de que se usó 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina preparada en el Ejemplo 54, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 89,7%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,82 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,02 - 7,26 (m, 6H), 6,90 (s a, 2H), 6,44 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,13

(s a, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H), 2,42 (s, 3H)

Ejemplos 56 a 69

5 Los compuestos del título de los Ejemplos 56 a 69 se prepararon de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 3, usando 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina preparada en el Ejemplo 54; y yodometano, yodoetano, 1-yodopropano, alil bromuro, 1-bromo-2-metilpropano, bromociclopropano, (bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, 2-bromoetanol, 2-bromometil-1,3-dioxolano, bromuro de bencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, bromuro de 3-fluorobencilo o bromuro de 4-fluorobencilo.

10 Ejemplo 56. Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,15 (s a, 1H), 7,00 - 7,27 (m, 7H), 6,93 (s a, 2H), 6,40 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,16 (s a, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,89 (s a, 2H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 58,9%)

15 Ejemplo 57. Clorhidrato de 3-bencil-1-etil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,16 (s a, 1H), 7,00 - 7,27 (m, 7H), 6,92 (s a, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,26 (s a, 2H), 4,16 (s a, 2H), 3,94 (s a, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,53 (s a, 3H); (Rendimiento: 98,0%)

20 Ejemplo 58. Clorhidrato de 3-bencil-1-propil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,14 (s a, 1H), 7,00 - 7,27 (m, 7H), 6,89 (s a, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,16 (s a, 4H), 3,94 (s a, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (s a, 2H), 1,02 (s a, 3H); (Rendimiento: 75,6%)

25 Ejemplo 59. Clorhidrato de 1-alil-3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,13 (s a, 1H), 6,89 - 7,26 (m, 9H), 6,38 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,83 (m, 3H), 4,59 (s a, 2H), 4,17 (s a, 2H), 3,95 (s a, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H); (Rendimiento: 79,1%)

30 Ejemplo 60. Clorhidrato de 3-bencil-1-isobutil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,12 (s a, 1H), 6,90 - 7,26 (m, 9H), 6,41 (m, 1H), 4,63 (s a, 2H), 4,17 (s a, 2H), 4,00 (s a, 4H), 3,01 (s a, 2H), 2,32 (s a, 3+1H), 1,03 (s a, 6H); (Rendimiento: 80,1%)

35 Ejemplo 61.

Clorhidato de 3-bencil-1-ciclopropil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,82 (s a, 1H), 6,91 - 7,20 (m, 9H), 6,43 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,12 (s a, 3H), 3,83 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (s a, 4H); (Rendimiento: 82,5%)

Ejemplo 62.

45 3-bencil-1-ciclopropilmetil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,16 (s a, 1H), 6,92 - 7,24 (m, 9H), 6,39 (m, 1H), 4,59 (s a, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,95 (s a, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,69 (s a, 2H), 0,42 (s a, 2H); (Rendimiento: 83,5%)

50 Ejemplo 63.

Clorhidrato de 3-bencil-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

55 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,13 (s a, 1H), 6,90 - 7,25 (m, 9H), 6,39 (m, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,36 (s a, 2H), 4,16 (s a, 2H), 3,93 (s a, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (s a, 2H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 87,0%)

Ejemplo 64.

Clorhidato de 3-bencil-1-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

60 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,16 (s a, 1H), 6,92 - 7,33 (m, 9H), 6,37 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,42 (s a, 4H), 4,16 (s a, 2H), 3,51 (s a, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H); (Rendimiento: 86,3%)

65 Ejemplo 65. Clorhidrato de 3-bencil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,12 (s a, 1H), 6,88 - 7,22 (m, 9H), 6,43 (m, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,39 (s a, 2H), 4,16 (s a, 2H), 3,93 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,68 (s a, 2H), 2,98 (s a, 2H), 2,45 (s, 3H); (Rendimiento: 74,9%)

5 Ejemplo 66. Clorhidrato de 1,3-dibencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,13 (s a, 1H), 6,92 - 7,36 (m, 14H), 6,40 (m, 1H), 5,42 (s a, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,00 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H); (Rendimiento: 85,3%)

10 Ejemplo 67.

Clorhidrato de 3-bencil-1-(2-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,12 (s a, 1H), 6,92 - 7,35 (m, 12H), 6,61 (s a, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,46 (s a, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,01 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H); (Rendimiento: 78,6%)

Ejemplo 68.

Clorhidrato de 3-bencil-1-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,13 (s a, 1H), 7,34 (s a, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,03 (s a, 3H), 6,85 (s a, 2H), 6,76 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,42 (s a, 1H), 5,42 (s a, 2H), 4,64 (s a, 2H), 4,20 (s a, 2H), 4,00 (s a, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,25 (s, 3H); (Rendimiento: 81,1%)

25 Ejemplo 69.

Clorhidrato de 3-bencil-1-(4-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,13 (s a, 1H), 6,91-7,24 (m, 13H), 6,39 (m, 1H), 5,40 (s a, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,01 (s a, 2H), 2,23 (s, 3H); (Rendimiento: 88,8%)

Ejemplo 70. 3-Bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina sódica

35 Se añadió (4,56 mg, 0,19 mmol) se añadió a una solución de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (70 mg, 0,19 mmol) preparada en el Ejemplo 54 en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se recristalizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 75,2%)

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,82 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,02 - 7,26 (m, 6H), 6,90 (s a, 2H), 6,44 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,13 (s a, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H), 2,42 (s, 3H)

Ejemplo 71. Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

45 Se añadieron carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (11 mg, 0,020 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (8 mg, 0,009 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,035 ml, 0,26 mmol) a una solución de 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (50 mg, 0,17 mmol) preparada en la Preparación 2 en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice, se disolvió en éter etílico (2 ml) y después se saturó con ácido clorhídrico gas. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 35,2%)

55 ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,25 (m, 6H), 4,92 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,57 (s, 3H)

Ejemplo 72. Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

60 El compuesto (25 mg, 0,066 mmol) preparado en el Ejemplo 71 se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (22 mg, 0,065 mmol). Se añadió hidruro sódico (60%, 4,9 mg, 0,118 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (22 mg, 0,065 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,007 ml, 0,118 mmol) a la mezcla de reacción que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas

y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 52,1%)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,77 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 4,96 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,43 (s a, 3H), 2,57 (s, 3H)

5 Ejemplo 73. Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

Se añadieron carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (11 mg, 0,020 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (8 mg, 0,009mmol) y 4-clorobencilamina (0,032 ml, 0,26 mmol) a una solución de 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (50 mg, 0,17 mmol) preparada en la Preparación 2 en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se disolvió en éster etílico (2 ml) y después se saturó con ácido clorhídrico gas. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 42,2%)

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,64 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 6H), 4,95 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)

Ejemplo 74. Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

20 El compuesto (30 mg, 0,12 mmol) preparado en el Ejemplo 73 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (24 mg, 0,065 mmol). Se añadió hidruro sódico (60%, 4,9 mg, 0,118 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (24 mg, 0,065 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,007 ml, 0,118 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 58,2%)

30 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,87 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (m, 6H), 4,86 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (s a, 3H), 2,54 (s, 3H)

Ejemplo 75. Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

35 Se añadieron carbonato de cesio (93 mg, 0,28 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (12 mg, 0,021 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (9 mg, 0,010 mmol) y 4-fluorobencil alcohol (0,031 ml, 0,28 mmol) a una solución de 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (50 mg, 0,17 mmol) preparada en la Preparación 2 en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice y después se recristalizó en *n*-hexano (5 ml). El sólido resultante se disolvió en éter etílico (2 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 42,3%)

45 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,65 (s a, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 6,97 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)

Ejemplo 76. Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

50 El compuesto (27 mg, 0,066 mmol) preparado en el Ejemplo 75 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (23 mg, 0,065 mmol). Se añadió hidruro sodico (60%, 4,9 mg, 0,118 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (23 mg, 0,065 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,007 ml, 0,118 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml) tres veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 59,3%)

60 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,62 (s a, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 6,88 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,43 (s a, 3H), 2,45 (s, 3H)

Ejemplo 77. Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

65 Se añadieron carbonato de cesio (93 mg, 0,28 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (12 mg, 0,021 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (9 mg, 0,010 mmol) y 4-clorobencil alcohol (0,039 ml, 0,28 mmol) a

una solución de 3-bencil-4-cloro-2-metil-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (50 mg, 0,17 mmol) preparada en la Preparación 2 en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice y después se recristalizó en n-hexano (3 ml). El sólido resultante se disolvió en éster etílico (2 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 41,2%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,68 (s a, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,42 (s, 3H)

Ejemplo 78. Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

El compuesto (30 mg, 0,066 mmol) preparada en el Ejemplo 77 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (24 mg, 0,065 mmol). Se añadió hidruro sódico (60%, 4,9 mg, 0,118 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (24 mg, 0,065 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,007 ml, 0,118 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 57,1%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,61 (s a, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 6,82 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,41 (s a, 3H), 2,46 (s, 3H)

Ejemplo 79. Clorhidrato de 3-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que los Ejemplos 1 y 2, con la excepción de que se usó 4-cloro-3-(fluorobencil)-2-metil-1H-pirrolol[3,2-c]piridina preparada en la Preparación 3 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 88,5%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,81 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s a, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,65 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H)

Ejemplo 80.

Clorhidrato de 3-(3-fluorobencil)-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

El compuesto (25 mg, 0,055 mmol) preparado en el Ejemplo 79 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 3-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c] piridina (17 mg, 0,054 mmol). Se añadió hidruro sódico (60%, 4,3 mg, 0,108 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-(3-fluor-obencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (17 mg, 0,054 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,004 ml, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). Las fases orgánicas separadas se secaron spbre sulfato de magnesio anhidro y después se concentraron. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 51,2%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,13(m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 81. Clorhidrato de 3-alil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que Ejemplos 1 y 2, con la excepción de que se usó 3-alil-4-cloro-2-metil-1H-pirrolol[3,2-c]piridina preparada en Preparación 4 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 77,4%)

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,45(d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,66(m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,89 (s a, 2H), 1,95 (s, 3H)

Ejemplo 82. Clohidrato de 3-alil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina

El compuesto (20 mg, 0,056 mmol) preparado en el Ejemplo 81 se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 3-alil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (14 mg, 0,054 mmol).

- Se añadió hidruro sódico (60%, 4,3 mg, 0,108 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 3-alil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina (14 mg, 0,054 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,004 ml, 0,06 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se saturó con ácido clorhídrico gas y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 42,3%)
- ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,45(d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,66(m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,55(s, 3H), 1,95 (s, 3H)

Ejemplo de Ensayo 1. Efectos inhibidores sobre la actividad de la bomba de protones (H⁺/K⁺ATPasa)

- 1-1. Preparación de vesículas de la bomba de protones gástrica.

Con un portaobjetos de vidrio se rasparon regiones fúndicas porcinas que contenían células parietales y pépticas. Las células recogidas se suspendieron en 10 ml de tampón de sacarosa 0,25 M y se homogeneizaron usando un homogeneizador de teflón-vidrio de ajuste hermético. El homogeneizado se centrifugó durante 35 min a 8.000 rpm y se apartó el sedimento. El sobrenadante se centrifugó adicionalmente durante 75 min a 25.000 rpm. Los sedimentos resultantes se resuspendieron en el tampón de sacarosa (10 ml) y después la suspensión se dispuso sobre gradientes de densidad discontinuos consistentes en tampón de sacarosa 0,25 M y medio de separación que contenía Ficoll al 9% (p/p). Después de centrifugar durante 3 horas y 15 minutos a 100.000 x g, se recogió el material en la interfaz del tampón de sacarosa y solución de Ficoll y después se centrifugó durante 40 minutos a 100.000 x g. Los sedimentos resultantes se resuspendieron en 1 ml de tampón Hepes/Tris 5 mM (pH 6,1). Este material se liofilizó y se conservó a -70 °C y se usó como una fuente enzimática del ensayo de reacción enzimática *in vitro* de la bomba de protones.

- 1-2. Medición de los efectos inhibidores sobre la actividad de la bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa)

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención frente la actividad de la bomba de protones se evaluaron en una placa de 96 pocillos. En este ensayo, se calculó la actividad H⁺/K⁺-ATPasa específica de K⁺ basándose en la diferencia entre la actividad de H⁺/K⁺-ATPasa con o sin el ión K⁺. En la placa de 96 pocillos, se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) al 1% en tampón para grupos de control negativos y positivos y los compuestos de la presente invención diluidos en tampón se añadieron al grupo de ensayo. Todos los ensayos se realizaron en un volumen de reacción de 100 μl a temperatura ambiente y la vesícula gástrica porcina se conservó en hielo antes del uso. Al inicio de la reacción, se añadieron 10 μl de tampón de reacción, que contenía DMSO al 1%, a los grupos de control positivos y negativos y a cada concentración de compuestos en el grupo de ensayo. Después, la vesícula liofilizada en tampón Pipes/Tris 5 mM (pH 6,1) se preincubó en presencia de diversas concentraciones de compuestos de ensayo. Después de 5 minutos de incubación, a la mezcla de reacción anterior se le añadieron los tampones negativo y positivo respectivamente. Como sustrato, se añadió ATP al tampón de reacción y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. La actividad enzimática se detuvo por la adición de reactivo colorimétrico (verde malaquita 2X, molibdato de amonio 1X, alcohol polivinílico 1X, H₂O 2X) y se midió la cantidad de monofosfato (Pi) en la reacción a 620 nm usando el lector de microplaca (Genios Pro, TECAN). La diferencia entre la producción de Pi con K⁺ y sin K⁺ se tomó como actividad K⁺/H⁺-ATPasa estimulada por K⁺. Los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo se calcularon de cada valor de % de inhibición de los compuestos usando el método de Litchfield-Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. (1949) 96, 99). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ (uM)	Ejemplo	CI ₅₀ (uM)
1	0,47	56	0,23
2	0,47	61	0,28
3	2,05	63	<4,0
6	0,43	65	2,12
7	1,03	66	< 4,0
20	<4,0	70	0,22
55	0,09	71	0,53

- Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos inhibidores sobre la H⁺/K⁺ATPasa gástrica.

Ejemplo de Ensayo 2. Efectos inhibidores sobre la secreción de ácido gástrico basa en ratas con píloro ligado.

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre la secreción de ácido gástrico basal se realizaron de acuerdo con el modelo de rata de Shay (Shay, H., y col., 1945, gastroenterology, 5, 43-61). Se dividieron ratas macho Sprague Dawley (SD) (200 ± 10 g de peso corporal) en 3 grupos (n=5) y se mantuvieron en ayunas durante 24 horas con libre acceso a agua. El grupo de control recibió, por vía oral, solo metilcelulosa al 0,5% y a los grupos restantes se les administró, por vía oral, los compuestos del ensayo suspendidos en solución de metilcelulosa al 0,5% a dosis de 1,3 y 10 mg/kg/5ml una hora antes del ligamiento del píloro.

Anestesiadas con éter, se abrieron los abdómenes de las ratas y después se ligó el píloro. Los animales se sacrificaron 5 horas después del ligamiento y se recogió el contenido gástrico. El contenido recogido se centrifugó a $1.000 \times g$ durante 10 minutos para obtener el jugo gástrico. El ácido total resultante se midió mediante un volumen de NaOH 0,01 N (ueq/ml) para determinar el valor automático del jugo gástrico a pH 7,0 y se calcularon los valores DE_{50} de los compuestos de ensayo usando el método Litchfield-Wilcoxon. El % de actividad inhibidora se calculó a partir de la siguiente ecuación y en la Tabla 2 se muestran los resultados.

% de actividad inhibidora del compuesto de ensayo = $(\text{ácido total resultante del grupo de control} - \text{ácido total resultante del grupo tratado con los compuestos de ensayo}) / \text{ácido total resultante del grupo de control} \times 100$

Tabla 2.

Ejemplo	ED ₅₀ (mg/kg)
55	1,6
56	2,9

Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la presente invención poseen fuertes actividades de inhibición frente a la secreción de ácido gástrico basal en ratas con el píloro ligado.

Ejemplo de Ensayo 3. Inhibición reversible de H^+/K^+ -ATPasa gástrica porcina

3-1. Preparación de vesículas gástricas

Las vesículas gástricas se prepararon a partir de mucosa fúndica porcina usando el método de Saccomani y col. (Saccomani G, Stewart HB, Shqw D, Lewin M and Sachs G, Characterization of gastric mucosal membranes. IX. Fraction and purification of K-ATPase-containing vesicles by zonal centrifugation and free-flow electrophoresis technique. Biochem. Biophys. Acta. (BBA) - Biomembranes 465, 311-330,1977.). Este material se liofilizó y se conservó a -70 °C. El contenido proteico de las vesículas gástricas se determinó mediante el método Bradford usando albúmina de suero bovino como patrón (Bradford MM, A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 72, 248-254, 1976).

3-2. Determinación de inhibición reversible de H^+/K^+ -ATPasa gástrica porcina

Se midió la actividad H^+/K^+ -ATPasa en el microsoma porcino (vesícula liofilizada) mediante la liberación de fosfato inorgánico del ATP usando un método de detección colorimétrico de una etapa a la concentración a la cual los compuestos de ensayo poseen una inhibición del 50% de la bomba de protones (Chan KM, Delfert D, and Junger KD, A direct colorimetric assay for Ca^{2+} -stimulated ATPase activity. Anal Biochem, 157,375-380,1986). Se investigó el modo de acción de los compuestos de ensayo sobre H^+/K^+ -ATPasa de acuerdo con el método de eliminación (BeilW, StaarU, and Sewing KF, Substituted thieno[3,4-d]imidazoles, a novel group of H^+/K^+ -ATPase inhibitors. Differentiation of their inhibition characteristics from those of omeprazole. Eur. J. Pharmacol., 187, 455-67, 1990).

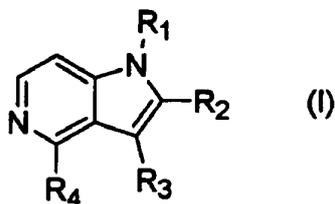
La vesícula liofilizada en la solución de tampón Pipes/Tris 5 mM se preincubó en presencia del compuesto de ensayo (el compuesto del Ejemplo 55) y a la concentración a la cual posee una inhibición del 50% de la bomba de protones. Al tampón de reacción anterior se le añadió $MgCl_2$ 2 mM, KCl 50 mM, Valinomicina 5 uM y ATP 0,5 mM y después se incubó durante 30 minutos a 37 °C. La actividad H^+/K^+ -ATPasa se midió usando el método de detección colorimétrico y después la muestra de ensayo se centrifugó a $100.000 \times g$ durante 1 hora. Las vesículas están presentes en forma de gránulos en la muestra de ensayo. El sobrenadante del mismo se reemplazó por el mismo tampón que no tenía el compuesto de ensayo. La muestra del ensayo se preincubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se incubó durante 30 minutos más a 37 °C. La actividad H^+/K^+ -ATPasa también se midió usando el método de detección colorimétrico. La actividad H^+/K^+ -ATPasa se analizó antes y después de la eliminación en la muestra de ensayo, en comparación con la del grupo no tratado.

Como resultado, el compuesto del Ejemplo 55 inhibió la actividad H^+/K^+ -ATPasa al 50% antes de la eliminación y no inhibió la actividad H^+/K^+ -ATPasa después de la eliminación; la actividad H^+/K^+ -ATPasa gástrica por el compuesto del Ejemplo 55 se recuperó completamente al nivel del grupo no tratado después de la eliminación. Estos resultados

confirman que los compuestos de fórmula (I) muestran inhibición reversible de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que:

R₁ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₇, alquil-tiazolilo C₁-C₃ y 1,3-dioxolanilo; un grupo alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un grupo cicloalquilo C₃-C₇; o un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃,

R₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ de lineal o ramificado

R₃ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; o un grupo bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, y

R₄ es un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; un grupo benciloxi opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; o un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fenoxicarbonilo, bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno y benzoilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

20 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que R₁ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, metiltiazolilo y 1,3-dioxolanilo; un grupo alquenilo C₂-C₆; un grupo alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado; ciclopropilo; ciclohexilo; o un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi, R₂ es un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, R₃ es hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un grupo alquenilo C₂-C₅ lineal o ramificado; o un grupo bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno y R₄ es un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; un grupo benciloxi opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; o un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilcarbonilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fenoxicarbonilo, bencilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno y benzoilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

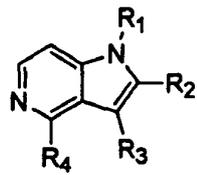
2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-propil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-butil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isobutil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbutil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopropil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopentil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-ciclopropilmetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(pent-4-inil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-hidroxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-metoximetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-etoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietoximetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

- Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-fluorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 5 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-clorobencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metoxibencil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metiliazol-4-ilmetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 2,3-Dmetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 10 Clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-etil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 15 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-isopropil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-isobutil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 20 Clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-fluorobencil)-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 7-[N-bencil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 25 Clorhidrato de 7-[N,Ndi-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 7-[N-acetil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 7-[N-isobutiril-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 7-[N-benzoil-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 7-[N-(2-clorobenzoil)-N-(4-fluorobencil)]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 30 Clorhidrato de 7-[N-(4-fluorobencil)-N-fenoxicarbonil]amino-1,2,3-trimetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-etil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 35 Clorhidrato de 3-bencil-1-propil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-alil-3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-isobutil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-ciclopropil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-ciclopropilmetil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 40 Clorhidrato de 3-bencil-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1,3-dibencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 45 Clorhidrato de 3-bencil-1-(2-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-(4-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 3-Bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina sódica
 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 50 Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-clorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 55 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(4-clorobenciloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-(3-fluorobencil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-(3-fluorobencil)-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-alil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina; y
 60 Clorhidrato de 3-alil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

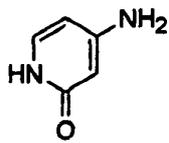
4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 65 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

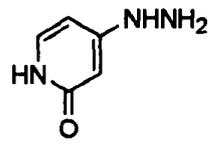
- Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1,2,3-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 5 Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(2-hidroxietil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-etil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-ciclopropil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 10 Clorhidrato de 3-bencil-1-(2-metoxietil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 3-bencil-1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 Clorhidrato de 1,3-dibencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
 3-Bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina sódica; y
 Clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(4-fluorobencilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina
- 15
5. El compuesto o usa sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, que es clorhidrato de 3-bencil-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina o clorhidrato de 3-bencil-1,2-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1H-pirrol[3,2-c]piridina.
- 20
6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprises:
- (a) añadir una solución de nitrito sódico a un compuesto de fórmula (II), seguido de la reducción del producto resultante con cloruro de estaño, para obtener un compuesto de fórmula (III);
- 25 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (V);
- (c) realizar una reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (VI);
- (d) halogenar el compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (VII);
- 30 (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con R_4-H para obtener un compuesto de fórmula (Ia); y
- (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con R_1-X para obtener un compuesto de fórmula (I):



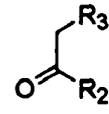
(I)



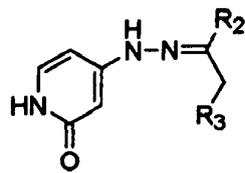
(II)



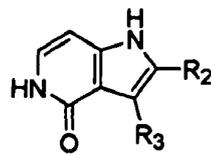
(III)



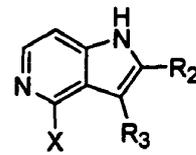
(IV)



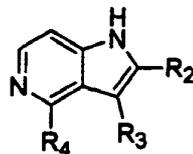
(V)



(VI)



(VII)



(Ia)

en la que, R₁, R₂, R₃ y R₄ son igual a como se han descrito en la reivindicación 1 y X es halógeno.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.