

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 920**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2005** **E 05808479 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 1784403**

54 Título: **Derivados de pirrolo[3,2-B]piridina y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

03.09.2004 KR 10200040070

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

25.10.2013

73 Titular/es:

**YUHAN CORPORATION (100.0%)
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;
LEE, CHOONG-HYUN;
CHA, MYUNG;
KANG, HEUI y
CHOI, RYONG DI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 426 920 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-b]piridina y procesos para su preparación

Campo de la técnica

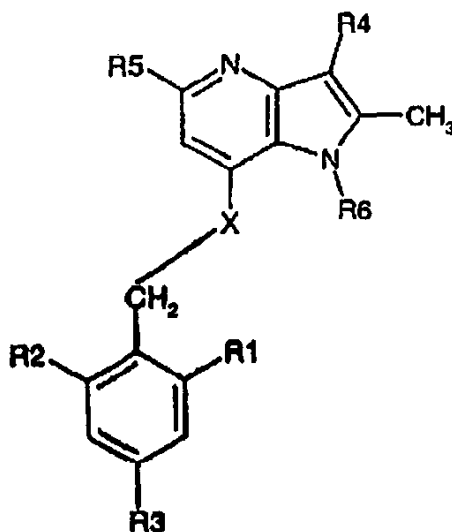
La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrolo[3,2-b]piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una actividad inhibidora excelente contra la secreción de ácido gástrico, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedente de la técnica

La enfermedad ulcerosa péptica se produce cuando los factores ofensivos que conllevan la secreción de ácido gástrico son fuertes o los factores defensivos de la mucosa gástrica son débiles. Para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica se han utilizado varios fármacos tales como antiácidos, agentes anticolinérgicos, antagonistas de receptores H e inhibidores de la bomba de protones. La aparición del omeprazol como inhibidor de la bomba de protones ha reavivado las actividades de investigación en este campo.

Sin embargo, se ha indicado que la inhibición de la bomba de protones por el omeprazol es irreversible, de manera que se produce una inhibición a largo plazo de la secreción de ácido gástrico que puede dar lugar a efectos secundarios. Por consiguiente, se han hecho varios intentos para desarrollar un inhibidor de la bomba de protones que sea reversible. 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 desvelan derivados de la imidazopiridina como inhibidores reversibles de la bomba de protones. Además, también se desvelan derivados de pirimidina en la Patente Europea N° 775.120 (Yuhan Corp.).

El documento WO 99/28322 desvela compuestos heterociclos de la fórmula siguiente, en la que R1 y R2 son alquilo C₁-C₆; R3 es H o halógeno; R4 es H, CH₃, CH₂OH o CH₂CN; R5 es H o alquilo C₁-C₆; y R6 es H, alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo que contiene 1-2 átomos de carbono en la parte alquilo, alquenilo C₂-C₆, halo(alquenilo C₂-C₆), alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o halo(alquilo C₁-C₆).



Los compuestos heterocíclicos del documento WO99/28322 inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada tanto de manera endógena como exógena y se pueden utilizar en la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

Divulgación de la invención**Problema técnico**

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

Solución técnica

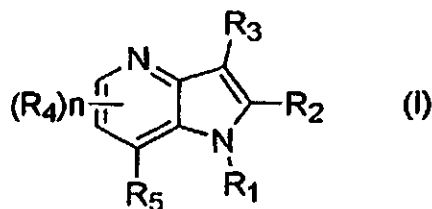
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de pirrolo[3,2-b]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1.

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

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

Mejor modo

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



en la que:

R₁ es:

- (1) hidrógeno;
- (2) 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,
- hidroxi,
- cicloalquilo C₃-C₇,
- acetoxi,
- alquenilo C₂-C₆,
- alcoxycarbonilo C₁-C₃,
- amino opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo C₁-C₃, ciano,
- naftilo,
- piridilo,
- oxiranilo,
- oxazolidinonilo,
- isoxazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃, 1,3-dioxolanilo, y
- 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo;

- (3) un grupo alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado;
- (4) un grupo alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado; o
- (5) un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- halógeno,
- alquilo C₁-C₃,
- alcoxi C₁-C₃,
- ciano,
- alcoxycarbonilo C₁-C₃, y
- trifluoro-alquilo C₁-C₃,

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

R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con hidroxilo,

R₄

- (1) es hidrógeno;
- (2) un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;
- (3) halógeno;
- (4) ciano;
- (5) hidroxycarbonilo;
- (6) aminocarbonilo; o
- (7) cicloalquil C₃-C₇-aminocarbonilo,

R₅ es:

(1) un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno o alquilo C₁-C₅;

5 (2) un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

halógeno,
alcoxi C₁-C₅, y
trifluoro-alquilo C₁-C₃;

(3) un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

10 alcoxi C₁-C₅-carbonilo y
bencilo opcionalmente sustituido con halógeno;

(4) un grupo fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;

(5) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;

15 (6) un grupo piridil-alcoxi C₁-C₃; o

(7) un grupo piperoniloxi, y

n es 1 o 2.

Entre los compuestos fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención, son preferentes aquellos en los que:

20 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, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, acetoxi, viniloxi, metoxicarbonilo, dimetilamino, ciano, naftilo, piridilo, oxiranilo, oxazolidinonilo, dimetilisoxazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo; un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un grupo alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado; o un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, metoxicarbonilo, y trifluorometilo,

25 R₂ es un grupo metilo,

R₃ es un grupo metilo o un grupo hidroximetilo,

R₄ es hidrógeno; un grupo metilo; halógeno; ciano; hidroxicarbonilo; aminocarbonilo; o ciclopropilaminocarbonilo;

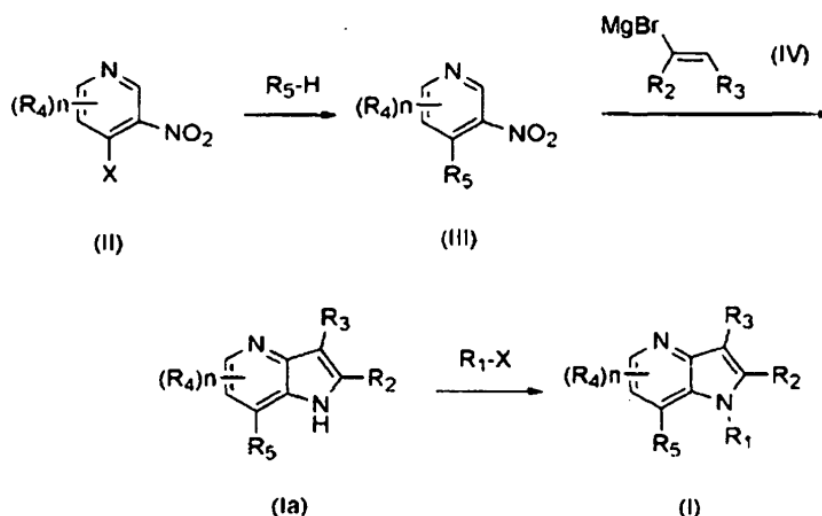
30 R₅ es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; 6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; un grupo benciloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁-C₅, y trifluorometilo; un grupo amino sustituido una o dos veces con *tert*-butoxicarbonilo o fluorobencilo; un grupo fluorofenilo; un grupo fluorofenoxi; piridil-metoxi; o piperoniloxi, y

n es 1 o 2.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser formas salinas no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las sales no tóxicas pueden incluir sales de adición de ácido 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 canfosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, o ácido trifluoroacético. Tales sales de adición de ácido se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales.

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

Esquema 1.



en la que, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y n son los mismos que se han definido anteriormente y X es halógeno.

Específicamente, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar usando un proceso que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con $\text{R}_5\text{-H}$ para obtener un compuesto de fórmula (III), hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (Ia), y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con $\text{R}_1\text{-X}$ para obtener un compuesto de fórmula (I).

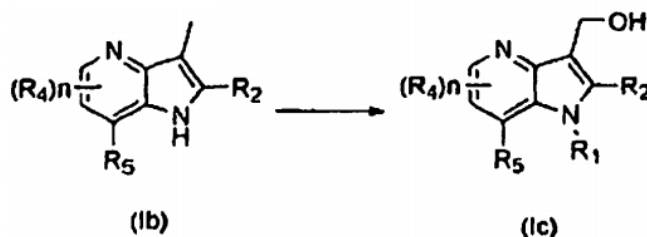
En procesos del Esquema 1, los compuestos de fórmula (II) y (IV) están disponibles en el mercado. La reacción del compuesto de fórmula (II) y $\text{R}_5\text{-H}$ se puede realizar en presencia de una base, tal como hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato sódico, o hidróxido potásico. Además, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, tal como tetrahydrofurano anhidro y *N,N*-dimetilformamida, y a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de $40^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$.

La reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV) se puede realizar en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahydrofurano anhidro. Además, la reacción se puede realizar a una temperatura de $-78^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ o a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con $\text{R}_1\text{-X}$ para obtener un compuesto de fórmula (I). La reacción del compuesto de fórmula (Ia) y $\text{R}_1\text{-X}$ se puede realizar en presencia de una base, tal como hidruro sódico o *tert*-butóxido potásico. Además, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, tal como tetrahydrofurano o *N,N*-dimetilformamida, y a temperatura ambiente o a una temperatura de $40^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$. Para aumentar la velocidad de reacción y/o el rendimiento de la reacción, se puede usar una cantidad catalítica de 18-corona-6.

El compuesto de fórmula (Ic) o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 2:

Esquema 2.



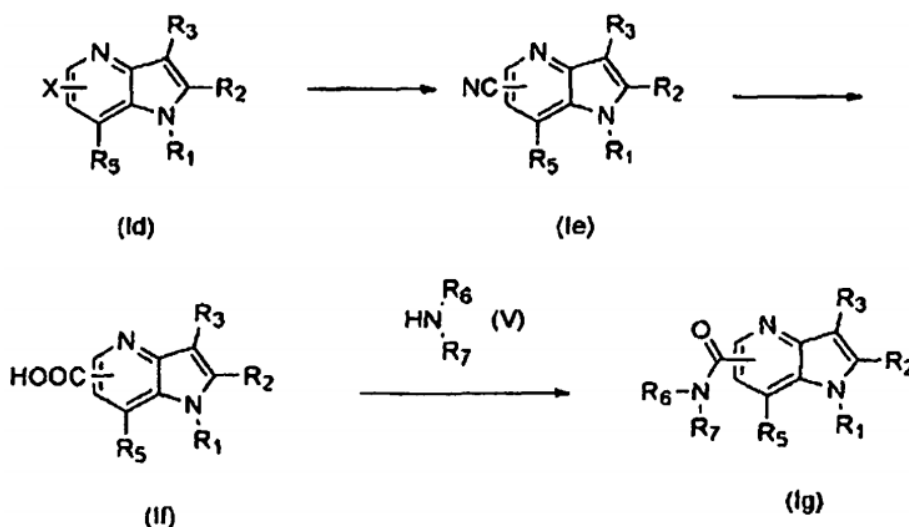
en las que, R_1 , R_2 , R_4 , y R_5 son los mismos que se han definido anteriormente.

Específicamente, el compuesto de fórmula (Ic) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar usando un proceso que comprende: hidrolizar un compuesto de fórmula (Ib) con un agente hidrolizante, por ejemplo, hidróxido

de litio, en presencia de nitrato de amonio y cerio (IV) y ácido acético.

El compuesto de fórmula (Ig) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar usando un proceso que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Id) con cianuro de cobre (CuCN) para obtener un compuesto de fórmula (Ie); hidrolizar el compuesto de fórmula (Ie) para obtener un compuesto de fórmula (If); y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (If) con un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (Ig), como en el siguiente Esquema 3:

Esquema 3.



en las que, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y X son los mismos que se han definido anteriormente y R_6 y R_7 son, independientemente el uno del otro, hidrógeno o un grupo cicloalquilo C_3 - C_7 .

- 10 En los procesos del Esquema 3, el compuesto de fórmula (Ie) se puede obtener por calentamiento a reflujo de un compuesto de fórmula (Id) y cianuro de cobre (CuCN) en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida.

El compuesto de fórmula (Ie) se hidroliza en condiciones ácidas o básicas para producir un compuesto de fórmula (If). La reacción de hidrólisis se puede realizar con una solución de hidróxido potásico a una temperatura de 50 °C ~ 100 °C.

- 15 La reacción del compuesto de fórmula (If) y un compuesto de fórmula (V) se puede realizar en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOBt). La reacción de acoplamiento se puede realizar en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida.

- 20 La presente invención incluye además, dentro de su alcance, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos 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 se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales y enfermedades gástricas relacionadas con el ácido gástrico en los mamíferos incluido el ser humano, tales como gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis de reflujo y
- 25 síndrome de Zollinger-Ellison. Además, los compuestos de la presente invención, o sus sales, se pueden utilizar para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales donde son deseables los efectos antisecretores de ácido gástrico, por ejemplo en pacientes con gastrinomas, y en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda. Los compuestos de la presente invención, o sus sales, también se pueden utilizar en pacientes en situaciones de cuidados intensivos, y antes y después de una operación quirúrgica para prevenir la aspiración ácida y las úlceras
- 30 por estrés.

La composición de la presente invención 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, se pueden añadir agentes edulcorantes y/o saborizantes.

- 35 La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica. Por tanto, la composición de la presente invención se puede formular en diversas formas tales como comprimidos, cápsulas, soluciones acuosas o suspensiones. En el caso de los comprimidos para uso oral, normalmente se añaden vehículos tales como lactosa o

almidón de maíz y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas para administración oral, se puede utilizar como diluyentes la lactosa y/o el almidón de maíz seco. Cuando se requiere una suspensión acuosa para uso oral, el principio activo se puede combinar con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, se preparan soluciones estériles del principio activo de la manera habitual, y el pH de las soluciones debe ajustarse y tamponarse de manera adecuada. Para uso intravenoso, se debe controlar la concentración total de solutos para producir una preparación isotónica. La composición de la presente invención puede estar en forma de una solución acuosa que contiene vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo solución salina, a un nivel de pH de 7,4. Las soluciones se pueden introducir en la corriente sanguínea intramuscular del paciente por inyección local en embolada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en una cantidad eficaz que varía de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg por día. Por supuesto, la dosificación se puede cambiar de acuerdo con la edad, peso, vulnerabilidad, o síntomas del paciente.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines de ilustración, y no se pretende que limiten el ámbito de la invención.

Preparación 1. 2-(3-Nitropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapas 1: 4-cloro-3-nitropiridina

Se añadió 4-hidroxi-3-nitropiridina (10,0 g, 71,38 mmol) a 100 ml de oxiclورو de fósforo, que a continuación se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se añadió a 500 ml de hielo en agua, que a continuación se neutralizó con solución 2 N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (300 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (9,2 g, 92,0 %).

TLC: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 (v/v): R_f = 0,5

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,55 (d, 1H).

Etapas 2: 2-(3-nitropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añadió hidruro sódico (60 %, 386,4 mg, 9,66 mmol) a 0 °C a una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,06 ml, 8,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Se añadió la 4-cloro-3-nitropiridina (1,124 g, 7,09 mmol) preparada en la Etapa 1 a la mezcla de reacción, que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de agua (10 ml) y acetato de etilo (100 ml), y a continuación se lavó con agua (100 ml) dos veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,13 g, 89,3 %).

TLC: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 (v/v): R_f = 0,3

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,36 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,03 (t, 2H).

Preparación 2. 4-(4-fluorobenciloxi)-3-nitropiridina

Se añadió la 4-cloro-3-nitropiridina (2,0 g, 12,62 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 a una suspensión de alcohol 4-fluorobencilico (2,04 ml, 18,92 mmol), carbonato potásico (1,74 g, 12,62 mmol) e hidróxido potásico (2,38 g, 50,48 mmol) en tolueno anhidro (100 ml). Se añadió una cantidad catalítica de tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/1, (v/v)) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 86,3 %).

TLC: n-hexano/acetato de etilo (2/1): R_f = 0,4

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,05 (s, 2H).

Preparación 3. Éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico

Etapas 1: (4-fluorobencil)-(3-nitropiridin-4-il)-amina

Se añadieron carbonato sódico (3,20 g, 30,27 mmol) y 4-fluorobencilamina (2,14 ml, 18,92 mmol) a una solución de la 4-cloro-3-nitropiridina (3,0 g, 18,92 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 en 30 ml de *N,N*-

dimetilformamida anhidra y a continuación se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de agua (10 ml) y acetato de etilo (100 ml) y a continuación se lavó con agua (100 ml) dos veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,01 g, 83,5 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,20 (s, 2H).

Etapas 2: éster de *tert*-butilo del ácido (4-fluorobencil)-(3-nitropiridin-4-il)-carbámico

Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,13 g, 37,25 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (2,27 g, 18,63 mmol) a una solución de la (4-fluorobencil)-(3-nitropiridin-4-il)-amina (3,07 g, 12,42 mmol) preparada en la Etapa 1 en 100 ml de tetrahidrofurano y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 1/1, (v/v)) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,9 g, 75,6 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 1,3 (s, 9H).

Etapas 3: éster de *tert*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-*b*]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)-carbámico

15 Se disolvió el éster de *tert*-butilo del ácido (4-fluorobencil)-(3-nitropiridin-4-il)-carbámico (10,2 g) preparado en la Etapa 2 en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de 1-metil-1-propenil magnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 110 ml, 130,5 mmol) a -78 °C a la solución, que se agitó durante 5 horas a -20 °C. Se añadieron 20 ml de solución al 20 % de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo (200 ml) dos veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 10/1, (v/v)) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,8 g, 28,9 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

25 **Ejemplo 1. Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina**

Etapas 1: 2-(2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-*b*]piridin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se disolvió la 2-(3-nitropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5 g, 19,58 mmol) preparada en la Preparación 1 en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de 1-metil-1-propenil magnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 80 ml, 117,5 mmol) a -78 °C a la solución, que a continuación se agitó durante 5 horas a -20 °C. Se añadieron 20 ml de solución al 20 % de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo (200 ml) dos veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol = 10/10/1, (v/v/v)) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,1 g, 25,3 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,59 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapas 2: clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina

Se añadieron la 2-(2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-*b*]piridin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (30 mg, 0,108 mmol) preparada en la Etapa 1, *tert*-butoxido potásico (13,6 mg, 0,162 mmol), y una cantidad catalítica de 18-corona-6 a tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,09 ml, 0,162 mmol) a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol = 10/10/1, (v/v/v)), se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y a continuación se saturó con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,9 mg, 15,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,54 (d, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplos 2 a 29

50 Los compuestos del título de los Ejemplos 2 a 29 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando la 2-(2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-*b*]piridin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 1; y, 2-(bromometil)naftaleno, 2-bromometil-1,3-dioxolano,

(bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, bromuro de bencilo, bromuro de alilo, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 2-fluorobencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, 1-yodopropano, cloruro de 3-metilbencilo, yodoetano, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano, 2-bromometil-1,4-benzodioxano, 4-bromo-2-metil-2-butenol, 4-bromometil-3,5-dimetilisoxazol, cloruro de 2-clorobencilo, acetato de 1-bromometilo, bromometil metil éter, cloruro de 4-*terc*-butilbencilo, (bromometil)ciclobutano, bromuro de 3-cianobencilo, acetato de bromometilo, bromuro de 2,4-dimetilbencilo, bromuro de 4-metoxycarbonilbencilo, 2-(bromoetil)vinil éter, 1-bromo-2-metil-propano, o epibromohidrina.

Ejemplo 2. Clorhidrato de 1-(2-naftilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 6,78 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); (Rendimiento: 78,9 %).

Ejemplo 3. Clorhidrato de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,30 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,74 (m, 4H), 3,85 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); (Rendimiento: 86,3 %).

Ejemplo 4. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,83 (m, 1H), 0,32 (m, 2H), 0,08 (m, 2H); (Rendimiento: 69,8 %).

Ejemplo 5. Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); (Rendimiento: 78,6 %).

Ejemplo 6. Clorhidrato de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,02 (m, 5H), 6,93 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); (Rendimiento: 68,7 %).

Ejemplo 7. Clorhidrato de 1-alil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,88 (d, 2H), 5,66 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); (Rendimiento: 73,5 %).

Ejemplo 8. Clorhidrato de 1-(3-metoxibencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (m, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,86 (m, 3H), 6,20 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); (Rendimiento: 77,0 %).

Ejemplo 9. Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,91 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); (Rendimiento: 74,5 %).

Ejemplo 10. Clorhidrato de 1-(4-metoxibencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,00 (m, 3H), 6,77 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); (Rendimiento: 86,9 %).

Ejemplo 11. Clorhidrato de 1-propil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,12 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,53 (d, 3H); (Rendimiento: 78,0 %).

Ejemplo 12. Clorhidrato de 1-(3-metilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 6,92 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 6,48 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 3,72 (m, 2H),

3,08 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); (Rendimiento: 75,6 %).

Ejemplo 13. Clorhidrato de 1-etil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,06 (t, 3H); (Rendimiento: 77,0 %).

5 **Ejemplo 14. Clorhidrato de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,89 (m, 2H); (Rendimiento: 58,4 %).

10 **Ejemplo 15. Clorhidrato de 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,10 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); (Rendimiento: 58,6 %).

Ejemplo 16. Clorhidrato de 1-(3-metilbuten-2-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,89 (s, 6H); (Rendimiento: 78,5 %).

Ejemplo 17. Clorhidrato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,65 (s, 3H); (Rendimiento: 57,8 %).

Ejemplo 18. Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,98 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); (Rendimiento: 75,4 %).

25 **Ejemplo 19. Clorhidrato de 1-metoxycarboniletil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (m, 1H), 7,21 (m, 5H), 4,45 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); (Rendimiento: 83,0 %).

30 **Ejemplo 20. Clorhidrato de 1-metoximetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,30 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,524 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); (Rendimiento: 69,3 %).

Ejemplo 21. Clorhidrato de 1-(4-terc-butilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,99 (m, 4H), 5,65 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); (Rendimiento: 72,0 %).

Ejemplo 22. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,465 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,43 (m, 2H); (Rendimiento: 83,5 %).

Ejemplo 23. Clorhidrato de 1-(3-cianobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79-7,50 (m, 5H), 7,48 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 58,4 %).

45 **Ejemplo 24. Clorhidrato de 1-metoxycarbonilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,39 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); (Rendimiento: 66,8 %).

Ejemplo 25. Clorhidrato de 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (m, 1H), 7,09 (m, 6H), 6,40 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,77 (s, 6H); (Rendimiento: 78,5 %).

Ejemplo 26. Clorhidrato de 1-(4-metoxycarbonilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 5,60 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); (Rendimiento: 65,0 %).

Ejemplo 27. Clorhidrato de 1-(2-viniloxietil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); (Rendimiento: 48,7 %).

15 **Ejemplo 28. Clorhidrato de 1-isobutil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,57 (d, 6H); (Rendimiento: 75,1 %).

Ejemplo 29. Clorhidrato de 1-oxiranilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); (Rendimiento: 57,4 %).

Ejemplo 30. Clorhidrato de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-2-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

25 El compuesto preparado en el Ejemplo 6 (501,1 mg, 1,23 mmol) se trató con a una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (433,6 mg, 1,18 mmol). Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (1,94 g, 3,54 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina (433,6 mg, 1,18 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 55 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió hidróxido de litio 2 N (5,0 ml) a la solución, que a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, se concentró a presión reducida para deshacerse del metanol, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-2-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina, que a continuación se disolvió en acetato de etilo. La solución se saturó con ácido clorhídrico gaseoso y a continuación se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 mg, 13,9 %).

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,74 (m, 5H), 5,79 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 31. 2-(2,3-Dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapas 1: 6-fluoro-1-metil-2-(3-nitropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

45 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 de la Preparación 1, excepto por el uso de 6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina preparada de acuerdo con un método que se desvela en el documento WO 94/14795, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 85,3 %). El producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapas 2: 2-(2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

50 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto por el uso de 6-fluoro-1-metil-2-(3-nitropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 15,7 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,23 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,37 (t, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,37 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 32. Clorhidrato de 2-(1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 1, excepto por el uso de 2-(2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 31 y bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 65,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,35 (t, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,34 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

10 **Ejemplo 33. Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

Etapa 1: 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- Se disolvió la 4-(4-fluorobenciloxi)-3-nitropiridina (4,8 g, 19,34 mmol) preparada en la Preparación 2 en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de 1-metil-1-propenil magnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 116 ml, 58,02 mmol) a -78 °C a la solución, que a continuación se agitó durante 5 horas a -20 °C. Se añadió solución al 20 % de cloruro de amonio (20 ml) a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo (200 ml) dos veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol = 10/10/1, (v/v/v)) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,45 g, 28,3 %).

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 2: clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- Se añadieron la 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (25 mg, 0,105 mmol) preparada en la Etapa 1, *tert*-butoxido potásico (13,6 mg, 0,163 mmol), y una cantidad catalítica de 18-corona-6 a tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Se añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,089 ml, 0,160 mmol) a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol = 10/10/1, (v/v/v)), se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y a continuación se saturó con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,9 mg, 15,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,52 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplos 34 a 62

- Los compuestos del título de los Ejemplos 34 a 62 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 33; y, cloruro de 4-metilbencilo, 4-bromometilmetilbenzoato, cloruro de 4-*tert*-butilbencilo, 2-(bromometil)naftaleno, 2-(bromoetil)vinil éter, 2-bromometil-1,3-dioxolano, cloruro de 3-fluorobencilo, cloruro de 2,5-dimetilbencilo, 4-bromometil-3,5-dimetilisoxazol, cloruro de 3-clorobencilo, 2-clorometilpiridina, 6-clorometil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, cloruro de 3-cianobencilo, epibromohidrina, 3-clorometilpiridina, bromuro de alilo, 1-yodo-2-metilpropano, bromuro de propargilo, bromuro de 3-metoxibencilo, bromuro de 3-metilbencilo, bromuro de bencilo, (bromometil)ciclobutano, 4-bromo-2-metil-2-butenol, metil-3-bromopropionato, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 2-fluorobencilo, (bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, o 1-yodopropano.

Ejemplo 34. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 7,01 (m, 6H), 6,59 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); (Rendimiento: 68,7 %).

Ejemplo 35. Clorhidrato de éster de metilo del ácido 4-[7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetil]-benzoico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 6,71 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 63,4 %).

50 **Ejemplo 36. Clorhidrato de 1-(4-*tert*-butilbencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60

(s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); (Rendimiento: 58,4 %).

Ejemplo 37. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,20 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); (Rendimiento: 59,4 %).

5 **Ejemplo 38. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(2-viniloxietil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 48,7 %).

Ejemplo 39. Clorhidrato de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,98 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); (Rendimiento: 53,2 %).

Ejemplo 40. Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (t, 1H), 7,24-6,91 (m, 7H), 6,39 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 68,3 %).

Ejemplo 41. Clorhidrato de 1-(2,5-dimetilbencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 7,05 (m, 7H), 5,76 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); (Rendimiento: 53,0 %).

Ejemplo 42. Clorhidrato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,30 (s, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); (Rendimiento: 78,4 %).

Ejemplo 43. Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,95 (m, 5H), 6,02 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 81,0 %).

Ejemplo 44. Clorhidrato de 1-(piridin-2-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 82,3 %).

Ejemplo 45. Clorhidrato de 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,76 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); (Rendimiento: 67,0 %).

Ejemplo 46. Clorhidrato de 1-(3-cianobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 83,2 %).

Ejemplo 47. Clorhidrato de 1-oxiranilmetil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); (Rendimiento: 65,4 %).

Ejemplo 48. Clorhidrato de 1-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,47 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); (Rendimiento: 54,0 %).

40 **Ejemplo 49. Clorhidrato de 1-alil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,22 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 79,0 %).

Ejemplo 50. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 7,25 (m, 5H), 5,68 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (d, 6H); (Rendimiento: 86,0 %).

Ejemplo 51. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (s, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 1H); (Rendimiento: 58,6 %).

Ejemplo 52. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,00 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 71,5 %).

Ejemplo 53. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,01 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); (Rendimiento: 88,5 %).

Ejemplo 54. Clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,01 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 89,3 %).

15 **Ejemplo 55. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (m, 3H), 1,57 (m, 3H); (Rendimiento: 78,6 %).

Ejemplo 56. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metil-2-buten-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); (Rendimiento: 59,8 %).

Ejemplo 57. Clorhidrato de 1-[2-(metoxycarbonil)etil]-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); (Rendimiento: 67,9 %).

Ejemplo 58. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,61 (d, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 78,4 %).

Ejemplo 59. Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,23 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); (Rendimiento: 86,3 %).

30 **Ejemplo 60. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,17 (m, 2H); (Rendimiento: 79,6 %).

Ejemplo 61. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); (Rendimiento: 69,0 %).

Ejemplo 62. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 0,72 (t, 3H); (Rendimiento: 78,5 %).

Ejemplo 63. Metanosulfonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

40 El compuesto preparado en el Ejemplo 54 (219 mg, 0,58 mmol) se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (200 mg, 0,55 mmol). Se añadió ácido metanosulfónico (0,034 ml, 0,55 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (200 mg, 0,55 mmol) en 10 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto

del título en forma de un sólido de color blanco (Rendimiento: 89,7 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,01 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplos 64 a 71

- 5 Los compuestos del título de los Ejemplos 64 a 71 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 63, usando la 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina obtenida por tratamiento del compuesto preparado en el Ejemplo 54 con a una solución saturada de bicarbonato sódico; y, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido malónico, o ácido bromhídrico.

10 **Ejemplo 64. Bencenosulfonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,38 (s, 3H), 7,26 (m, 4H), 6,98 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 95,8 %).

Ejemplo 65. p-Toluenosulfonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 6H); (Rendimiento: 88,4 %).

Ejemplo 66. Nitrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 79,8 %).

Ejemplo 67. Sulfato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,25 (s, 6H), 7,11 (t, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); (Rendimiento: 86,9 %).

Ejemplo 68. Maleato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,62 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,99 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 95,4 %).

25 **Ejemplo 69. Fosfato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,09 (m, 5H), 6,95 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); (Rendimiento: 85,8 %).

Ejemplo 70. Malonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,58 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,00 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 91,2 %).

Ejemplo 71. Bromhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,00 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 79,8 %).

Ejemplo 72. Clorhidrato de 1-alil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 35 Etapa 1: 4-(4-clorobenciloxi)-3-nitropiridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 4-clorobencilico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 78,0 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 5,28 (d, 1H).

- 40 Etapa 2: 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(4-clorobenciloxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 23,8 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapla 3: clorhidrato de 1-alil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de alilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 75,3 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,53 (d, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplos 73 a 97

- 10 Los compuestos del título de los Ejemplos 73 a 97 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 72; y, bromuro de bencilo, bromometil metil éter, bromuro de 2-cianobencilo, cloruro de 2-clorobencilo, bromoacetnitrilo, bromuro de 4-trifluorometilbencilo, cloruro de 4-*terc*-butilbencilo, 4-clorometilpiridina, 5-clorometil-2-oxazolidinona, cloruro de 2,5-dimetilbencilo, bromoacetato de metilo, 4-bromo-2-metil-2-butenol, acetato de 2-bromoetil, 2-bromoetil metil éter, 2-bromometil-1,3-dioxolano, bromuro de 4-clorobencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, yodoetano, cloruro de 4-fluorobencilo, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 4-fluorobencilo, metil-4-(bromometil)benzoato, cloruro de 3-metilbencilo, cloruro de 4-metilbencilo, o (bromometil)ciclopropano.

Ejemplo 73. Clorhidrato de 1-bencil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,98 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 69,5 %).

Ejemplo 74. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); (Rendimiento: 67,3 %).

Ejemplo 75. Clorhidrato de 1-(2-cianobencil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 6,96 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 75,4 %).

- 25 **Ejemplo 76. Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 68,4 %).

Ejemplo 77. Clorhidrato de 1-cianometil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,53 (s, 6H); (Rendimiento: 54,1 %).

Ejemplo 78. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(4-trifluorometilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 68,7 %).

Ejemplo 79. Clorhidrato de 1-(4-*terc*-butilbencil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); (Rendimiento: 58,9 %).

Ejemplo 80. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,51 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 68,0 %).

- 40 **Ejemplo 81. Clorhidrato de 5-[7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,50 (s, 6H); (Rendimiento: 61,1 %).

Ejemplo 82. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2,5-dimetilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); (Rendimiento: 59,8 %).

Ejemplo 83. Clorhidrato de éster de metilo del ácido [7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acético

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 63,3 %).

5 **Ejemplo 84. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); (Rendimiento: 58,6 %).

Ejemplo 85. Clorhidrato de 1-(2-acetoxietil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,59 (d, 2H), 4,25 (d, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); (Rendimiento: 77,6 %).

Ejemplo 86. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H), 7,59 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); (Rendimiento: 77,0 %).

Ejemplo 87. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,28 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); (Rendimiento: 58,4 %).

Ejemplo 88. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-clorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 85,3 %).

20 **Ejemplo 89. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,99 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 86,0 %).

Ejemplo 90. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,29 (t, 3H); (Rendimiento: 88,3 %).

Ejemplo 91. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 81,1 %).

Ejemplo 92. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,22 (d, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 79,8 %).

Ejemplo 93. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,40 (t, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 80,1 %).

35 **Ejemplo 94. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-metoxycarbonilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 78,9 %).

Ejemplo 95. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,48 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); (Rendimiento: 75,3 %).

Ejemplo 96. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); (Rendimiento: 78,8 %).

Ejemplo 97. Clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,48 (d, 2H), 0,20 (d, 2H); (Rendimiento: 88,1 %).

Ejemplo 98. Clorhidrato de 1-alil-7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

5 Etapa 1: 4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-3-nitropiridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina (3,0 g, 18,92 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol piperonílico (3,45 ml, 18,92 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (3,08 g, 88,6 %)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,91 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,21 (s, 2H).

10 Etapa 2: 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 28,9 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Etapa 3: clorhidrato de 1-alil-7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de alilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 53,8 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,03 (s, 2H), 5,90 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,56 (d, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplos 99 a 121

25 Los compuestos del título de los Ejemplos 99 a 121 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 98; y, 2-bromoetil metil éter, 2-bromometil-1,3-dioxolano, cloruro de 2-fluorobencilo, cloruro de 4-*terc*-butil-bencilo, bromoacetato de metilo, 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol, 5-clorometil-2-oxazolidinona, cloruro de 2-clorobencilo, cloruro de 4-trifluorometilbencilo, 2-bromoetanol, bromometil metil éter, cloruro de 2,5-dimetilbencilo, cloruro de 4-metoxicarbonilbencilo, 4-bromo-2-metil-2-butenol, cloruro de 3-metilbencilo, cloruro de 4-metilbencilo, bromuro de bencilo, bromuro de 3-fluorobencilo, yodoetano, bromuro de 4-fluorobencilo, bromuro de 3-metoxibencilo, 1-bromo-2-metilpropano, o (bromometil)ciclopropano.

Ejemplo 99. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 6,87 (m, 4H), 6,03 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 59,6 %).

35 **Ejemplo 100. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-([1,3]-dioxolan-2-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 6,93 (m, 4H), 6,01 (s, 2H), 5,29 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 61,4 %).

Ejemplo 101. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3] dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,221 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); (Rendimiento: 58,8 %).

Ejemplo 102. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-*terc*-butilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,64 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); (Rendimiento: 83,0 %).

Ejemplo 103. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-metoxicarbonilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 6,95 (m, 4H), 6,03 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); (Rendimiento: 68,1 %).

Ejemplo 104. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,64 (s, 3H); (Rendimiento: 74,0 %).

Ejemplo 105. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-oxazolidinon-5-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 6,93 (m, 4H), 6,01 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); (Rendimiento: 65,4 %).

Ejemplo 106. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-clorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 73,2 %).

15 **Ejemplo 107. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1-(4-trifluorometilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 6,77 (m, 4H), 6,57 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 83,5 %).

20 **Ejemplo 108. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-hidroxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,33 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,87 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); (Rendimiento: 46,5 %).

Ejemplo 109. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); (Rendimiento: 79,5 %).

Ejemplo 110. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2,5-dimetilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); (Rendimiento: 63,5 %).

Ejemplo 111. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-metoxycarbonilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,65 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 65,0 %).

35 **Ejemplo 112. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3-metilbut-2-enil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 6,88 (m, 5H), 6,01 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,04 (t, 1H), 4,96 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); (Rendimiento: 74,1 %).

40 **Ejemplo 113. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,44 (m, 3H), 5,99 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); (Rendimiento: 66,8 %).

Ejemplo 114. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,63 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 66,0 %).

Ejemplo 115. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 70,5 %).

Ejemplo 116. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,41 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); (Rendimiento: 69,8 %).

Ejemplo 117. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 6,87 (m, 5H), 6,03 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (t, 3H); (Rendimiento: 73,3 %).

Ejemplo 118. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 72,1 %).

Ejemplo 119. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,24 (m, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 73,2 %).

Ejemplo 120. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (d, 1H), 6,93 (m, 4H), 6,03 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 0,67 (s, 6H); (Rendimiento: 80,3 %).

Ejemplo 121. Clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,23 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,49 (d, 2H), 0,22 (d, 2H); (Rendimiento: 72,5 %).

Ejemplo 122. 7-(4-Fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

El compuesto preparado en el Ejemplo 61 (2,1 g, 6,05 mmol) se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 99,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 123. Metanosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Se añadieron 0,039 ml de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente a una solución de la 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (200 mg, 0,609 mmol) preparada en el Ejemplo 122 en 10 ml de acetato de etilo y a continuación se agitaron durante 24 horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85,1 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplos 124 a 133

Los compuestos del título de los Ejemplos 124 a 133 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 123, usando la 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en el Ejemplo 122; y, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido malónico, ácido canfosulfónico, ácido oxálico, o ácido bromhídrico.

Ejemplo 124. Bencenosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,31 (s, 6H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); (Rendimiento: 92,3 %).

Ejemplo 125. p-Toluenosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), (s, 3H), 7,46 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); (Rendimiento: 95,4 %).

Ejemplo 126. Nitrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,32 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); (Rendimiento: 88,4 %).

Ejemplo 127. Sulfato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,08 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); (Rendimiento: 89,4 %).

Ejemplo 128. Maleato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,05 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); (Rendimiento: 96,5 %).

Ejemplo 129. Fosfato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,28 (t, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); (Rendimiento: 88,2 %).

15 **Ejemplo 130. Malonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,29 (t, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); (Rendimiento: 79,9 %).

Ejemplo 131. Canfosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,48 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,32 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,73 (s, 3H); (Rendimiento: 86,9 %).

Ejemplo 132. Oxalato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); (Rendimiento: 95,2 %).

25 **Ejemplo 133. Bromhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); (Rendimiento: 75,8 %).

Ejemplo 134. Clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Etapas 1: 4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-nitropiridina

30 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 2,4-diclorobencílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 89,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,29 (d, 1H).

Etapas 2: 7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

35 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 28,6 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapas 3: clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

40 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromometil metil éter, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 58,9 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplos 135 a 143

Los compuestos del título de los Ejemplos 135 a 143 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 134; y, 4-bromo-2-metil-2-butenol, bromuro de bencilo, yodoetano, acetato de bromometilo, (bromometil)ciclopropano, bromuro de 4-fluorobencilo, bromuro de 3-metoxibencilo, bromuro de 2-clorobencilo, o cloruro de 4-*tert*-butilbencilo.

Ejemplo 135. Clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,14 (t, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,59 (s, 6H); (Rendimiento: 75,9 %).

Ejemplo 136. Clorhidrato de 1-bencil-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,43 (s, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); (Rendimiento: 86,4 %).

Ejemplo 137. Clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,11 (t, 3H); (Rendimiento: 75,9 %).

Ejemplo 138. Clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-metoxycarbonilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 69,7 %).

Ejemplo 139. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,41 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,33 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); (Rendimiento: 78,3 %).

Ejemplo 140. Clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,40 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 3H), 6,38 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 75,5 %).

Ejemplo 141. Clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,86 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 78,6 %).

Ejemplo 142. Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,39 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,01 (d, 1H), 5,57 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 58,5 %).

Ejemplo 143. Clorhidrato de 1-(4-*tert*-butilbencil)-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,60 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); (Rendimiento: 68,8 %).

Ejemplo Comparativo 144. Clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Etapa 1: 4-(3-metilbenciloxi)-3-nitropiridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 3-metilbencílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 89,8 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 1,53 (s, 3H).

Etapa 2: 7-(3-metilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(3-metilbenciloxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento: 28,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (s, 1H).

Etapa 3: clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 5 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(3-metilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 89,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo Comparativos 145 a 159

- 10 Los compuestos del título de los Ejemplo Comparativos 145 a 159 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(3-metilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 144; y, yodoetano, cloruro de 3-fluorobencilo, cloruro de 4-clorobencilo, cloruro de 3-metilbencilo, 2-clorometilpiridina, cloruro de 2,5-dimetilbencilo, cloruro de 4-*terc*-butilbencilo, 4-bromo-2-metil-2-buteno, 1-yodopropano, (bromometil)ciclopropano, bromuro de alilo, cloruro de 4-metilbencilo, 2-bromoetil metil éter, 15 cloruro de 4-fluorobencilo, o cloruro de 3-metoxibencilo.

Ejemplo Comparativo 145. Clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,29 (t, 3H); (Rendimiento: 69,0 %).

- 20 **Ejemplo Comparativo 146. Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); (Rendimiento: 58,9 %).

Ejemplo Comparativo 147. Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (t, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,90 (m, 3H), 6,61 (d, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); (Rendimiento: 51,4 %).

Ejemplo Comparativo 148. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,50 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); (Rendimiento: 63,3 %).

Ejemplo Comparativo 149. Clorhidrato de 2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); (Rendimiento: 85,4 %).

- 35 **Ejemplo Comparativo 150. Clorhidrato de 1-(2,5-dimetilbencil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,79 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); (Rendimiento: 72,0 %).

- 40 **Ejemplo Comparativo 151. Clorhidrato de 1-(4-*terc*-butilbencil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); (Rendimiento: 80,1 %).

Ejemplo Comparativo 152. Clorhidrato de 2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,40 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 1,81 (s, 6H); (Rendimiento: 74,6 %).

5 **Ejemplo Comparativo 153. Clorhidrato de 2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 0,75 (t, 3H); (Rendimiento: 78,2 %).

Ejemplo Comparativo 154. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,13 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); (Rendimiento: 66,9 %).

Ejemplo Comparativo 155. Clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,39 (s, 6H); (Rendimiento: 72,3 %).

15 **Ejemplo Comparativo 156. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,62 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); (Rendimiento: 93,5 %).

20 **Ejemplo Comparativo 157. Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 86,3 %).

Ejemplo Comparativo 158. Clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (t, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,00 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,42 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); (Rendimiento: 91,0 %).

Ejemplo Comparativo 159. Clorhidrato de 1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-7-(3-metilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); (Rendimiento: 88,5 %).

Ejemplo 160. Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Etapas 1: 4-(2-etoxibenciloxi)-3-nitropiridina

35 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 2-etoxibencilico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 65,9 %)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,2 (t, 3H).

Etapas 2: 7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

40 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(2-etoxibenciloxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 25,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,30 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

Etapas 3: clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

45 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de 3-clorobencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 79,8 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,26 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,04 (t, 3H), 6,97 (d, 4H), 6,63 (m, 2H), 5,28 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplos 161 a 178

Los compuestos del título de los Ejemplos 161 a 178 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 160; y, (bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, (bromometil)ciclobutano, bromuro de alilo, yodoetano, cloruro de 3,4-diclorobencilo, cloruro de 2-metoxibencilo, cloruro de 2-clorobencilo, cloruro de 2-fluorobencilo, 1-yodopropano, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 4-clorobencilo, cloruro de 3-metilbencilo, cloruro de 4-metilbencilo, cloruro de 4-fluorobencilo, 2-bromometil-1,3-dioxolano, bromuro de 3-metoxibencilo, o bromuro de 3-fluorobencilo.

Ejemplo 161. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (t, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,20 (m, 2H); (Rendimiento: 82,5 %).

Ejemplo 162. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,40 (t, 3H); (Rendimiento: 78,4 %).

Ejemplo 163. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,77-1,55 (m, 6H), 1,25 (t, 3H); (Rendimiento: 69,7 %).

Ejemplo 164. Clorhidrato de 1-alil-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,42 (t, 3H); (Rendimiento: 51,0 %).

Ejemplo 165. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,30 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,28 (t, 3H); (Rendimiento: 65,8 %).

Ejemplo 166. Clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,89 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,29 (t, 3H); (Rendimiento: 74,0 %).

Ejemplo 167. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (t, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,82 (m, 5H), 6,02 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (t, 3H); (Rendimiento: 63,5 %).

Ejemplo 168. Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,02 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,31 (t, 3H); (Rendimiento: 74,2 %).

Ejemplo 169. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,96 (m, 4H), 6,85 (m, 3H), 6,24 (t, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); (Rendimiento: 63,0 %).

Ejemplo 170. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-propil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 5,43 (d, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (m, 3H), 0,74 (m, 3H); (Rendimiento: 68,8 %).

Ejemplo 171. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,96 (m, 4H), 6,77 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); (Rendimiento: 84,0 %).

Ejemplo 172. Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, 3H); (Rendimiento: 75,0 %).

Ejemplo 173. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(3-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); (Rendimiento: 83,0 %).

Ejemplo 174. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,30 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,88 (m, 4H), 6,62 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); (Rendimiento: 75,0 %).

Ejemplo 175. Clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,93 (m, 6H), 6,67 (t, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (t, 3H); (Rendimiento: 64,0 %).

Ejemplo 176. Clorhidrato de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,48 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (m, 3H); (Rendimiento: 75,4 %).

Ejemplo 177. Clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,84 (m, 3H), 6,26 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); (Rendimiento: 79,5 %).

Ejemplo 178. Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,94 (t, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,43 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (t, 3H); (Rendimiento: 86,7 %).

Ejemplo 179. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Etapas 1: 4-(3,5-difluorobenciloxi)-3-nitropiridina

- 25 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 3,5-difluorobencílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 78,0 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,28 (d, 1H).

Etapas 2: 7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 30 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(3,5-difluorobenciloxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 20,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Etapas 3: clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 35 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y (bromometil)ciclobutano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 70,5 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Ejemplos 180 a 199

- 40 Los compuestos del título de los Ejemplos 180 a 199 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 179; y, (bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, 1-yodopropano, cloruro de 4-clorobencilo, bromuro de 4-fluorobencilo, yodoetano, cloruro de 3,4-diclorobencilo, yodometano, cloruro de 2-clorobencilo, cloruro de 3,4-dimetoxibencilo, cloruro de 2-metoxibencilo, cloruro de 2-fluorobencilo, cloruro de 3-
- 45

clorobencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 3-metoxibencilo, bromuro de bencilo, bromuro de 4-metilbencilo, 2-clorometilpiridina, 3-clorometilpiridina, o clorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetiletilamina.

Ejemplo 180. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,27 (m, 2H); (Rendimiento: 86,0 %).

Ejemplo 181. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); (Rendimiento: 75,6 %).

Ejemplo 182. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); (Rendimiento: 58,7 %).

Ejemplo 183. Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (t, 2H), 6,59 (m, 4H), 5,56 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 63,3 %).

Ejemplo 184. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,59 (s, 2H), 6,42 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 71,2 %).

Ejemplo 185. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-etil-pirrolol[3,2-b]piridina

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,27 (t, 3H); (Rendimiento: 83,6 %).

Ejemplo 186. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(3,4-diclorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,50 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 65,1 %).

Ejemplo 187. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1,2,3-trimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,33 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); (Rendimiento: 75,6 %).

Ejemplo 188. Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 6,03 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 63,8 %).

Ejemplo 189. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,91 (s, 4H), 6,82 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); (Rendimiento: 72,5 %).

Ejemplo 190. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); (Rendimiento: 64,2 %).

Ejemplo 191. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,56 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 58,4 %).

Ejemplo 192. Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H), 7,23 (m, 1 H), 6,847 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 85,4 %).

Ejemplo 193. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 6,91 (m, 4H), 6,64 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 65,3 %).

Ejemplo 194. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,97 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); (Rendimiento: 69,4 %).

Ejemplo 195. Clorhidrato de 1-bencil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,80 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); (Rendimiento: 80,9 %).

Ejemplo 196. Clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (s a, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 6,59 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 91,5 %).

Ejemplo 197. Clorhidrato de 1-(piridin-2-ilmetil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (s a, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,54 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 85,4 %).

Ejemplo 198. Clorhidrato de 1-(piridin-3-ilmetil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,32 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); (Rendimiento: 75,6 %).

Ejemplo 199. Clorhidrato de 1-(2,2-dimetilaminoetil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,45 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,01 (d, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,84 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); (Rendimiento: 66,3 %).

Ejemplo 200. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Etapas 1: 4-(4-trifluorometilbenciloxi)-3-nitropiridina

- 25 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 4-trifluorometilbencílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 89,5 %)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 5,29 (d, 1H).

Etapas 2: 7-(4-trifluorometilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 30 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(4-trifluorometilbenciloxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 29,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,28 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 6,57 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapas 3: clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 35 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(4-trifluorometilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de 4-metilbencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 88,6 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplos 201 a 208

40 Los compuestos del título de los Ejemplos 201 a 208 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-trifluorometilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 200; y; bromuro de 3-metoxibencilo, cloruro de 2-clorobencilo, yodoetano, cloruro de 4-clorobencilo, (bromometil)ciclopropano, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 3-fluorobencilo, o cloruro de 3,4-diclorobencilo.

Ejemplo 201. Clorhidrato de 1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, 2H), 6,22 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 89,0 %).

5 **Ejemplo 202. Clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,39 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 75,4 %).

Ejemplo 203. Clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (t, 3H); (Rendimiento: 63,8 %).

Ejemplo 204. Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 85,2 %).

15 **Ejemplo 205. Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,08 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,72 (d, 1H), 0,61 (d, 1H), 0,35 (m, 2H); (Rendimiento: 77,4 %).

Ejemplo 206. Clorhidrato de 1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,60 (d, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 65,4 %).

Ejemplo 207. Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,032 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 68,7 %).

25 **Ejemplo 208. Clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 74,2 %).

Ejemplo 209. Clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

30 Etapa 1: 4-(piridin-3-ilmetoxi)-3-nitropiridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y 3-piridil carbinol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 78,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,32 (s, 2H).

35 Etapa 2: 2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(piridin-3-ilmetoxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 18,4 %).

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,74 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 3: clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 78,4 %).

45

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 3H), 6,64 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplos 210 a 214

- 5 Los compuestos del título de los Ejemplos 210 a 214 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 209; y, 1-yodopropano, 1-yodo-2-metilpropano, bromuro de alilo, 2-bromoetil metil éter, o (bromometil)ciclobutano.

Ejemplo 210. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,35 (m, 2H), 0,39 (t, 3H); (Rendimiento: 78,5 %).

Ejemplo 211. Clorhidrato de 1-isobutil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,86 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 0,39 (d, 6H); (Rendimiento: 69,8 %).

Ejemplo 212. Clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,370 (s, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 57,9 %).

Ejemplo 213. Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); (Rendimiento: 78,4 %).

- 20 **Ejemplo 214. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,33 (d, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (m, 6H); (Rendimiento: 83,4 %).

Ejemplo 215. Clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Etapa 1: 4-(piridin-2-ilmetoxi)-3-nitropiridina

- 25 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y 2-piridil carbinol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 68,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,41 (s, 2H).

Etapa 2: 2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 30 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(piridin-2-ilmetoxi)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 21,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,64 (s, 1 + 1H), 8,26 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

- 35 **Etapa 3: clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 78,4 %).

- 40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplos 216 y 217

Los compuestos del título de los Ejemplos 216 y 217 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 215; y, 1-yodopropano o 2-bromoetil metil éter.

Ejemplo 216. Clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,61 (t, 3H); (Rendimiento: 63,8 %).

Ejemplo 217. Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); (Rendimiento: 79,8 %).

Ejemplo 218. 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Etapla 1: 4-bromobenciloxi-3-nitropiridina

- 10 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 4-bromobencílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: 78,9 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 5,26 (s, 2H).

Etapla 2: 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 15 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-bromobenciloxi-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 15,8 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,28 (d, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplos 219 a 230

- 20 Los compuestos del título de los Ejemplos 219 a 230 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 218; y, bromuro de bencilo, bromuro de alilo, cloruro de 4-fluorobencilo, cloruro de 3-fluorobencilo, bromuro de 3-metilbencilo, bromuro de 4-metilbencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, bromuro de 3-clorobencilo, (bromometil)ciclobutano, 1-yodo-2-metil-propano, 1-yodopropano, o cloruro de 2-metoxibencilo.

Ejemplo 219. Clorhidrato de 1-bencil-7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,67 (d, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 48,9 %).

Ejemplo 220. Clorhidrato de 1-alil-7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,94 (d, 2H), 4,54 (d, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 58,8 %).

Ejemplo 221. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,96 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,63 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); (Rendimiento: 65,3 %).

Ejemplo 222. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,41 (t, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 78,0 %).

Ejemplo 223. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,29 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); (Rendimiento: 63,3 %).

Ejemplo 224. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); (Rendimiento: 78,9 %).

Ejemplo 225. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 5,61

(s, 2H), 521 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); (Rendimiento: 68,0 %).

Ejemplo 226. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(3-clorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,36 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); (Rendimiento: 68,8 %).

5 **Ejemplo 227. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (s a, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,66 (m, 4H); (Rendimiento: 55,4 %).

Ejemplo 228. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,39 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,04 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 0,71 (d, 6H); (Rendimiento: 70,0 %).

Ejemplo 229. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (t, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,75 (t, 3H); (Rendimiento: 65,5 %).

Ejemplo 230. Clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,35 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 6,84 (m, 6H), 5,97 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); (Rendimiento: 78,0 %).

Ejemplo Comparativo 231. Clorhidrato de 1-bencil-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Etapas 1: 4-isopropilbenciloxi-3-nitropiridina

20 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 4-cloro-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 y alcohol 4-isopropilbencílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 67,8 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,26 (d, 6H).

25 Etapas 2: 7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-isopropilbenciloxi-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 25,8 %).

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,24 (d, 6H).

Etapas 3: clorhidrato de 1-bencil-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 78,5 %).

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (t, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,2b (d, 6H).

Ejemplos Comparativos 232 a 240

40 Los compuestos del título de los Ejemplos Comparativos 232 a 240 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 231; y, cloruro de 4-fluorobencilo, cloruro de 3-metilbencilo, cloruro de 3-fluorobencilo, cloruro de 4-metilbencilo, bromuro de 2-metoxibencilo, bromuro de 3-clorobencilo, bromuro de 2-fluorobencilo, (bromometil)ciclobutano, o 1-yodopropano.

Ejemplo Comparativo 232. Clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,34 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,93 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (d, 6H); (Rendimiento: 85,4 %).

Ejemplo Comparativo 233. Clorhidrato de 7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,26 (d, 6H); (Rendimiento: 65,7 %).

5 **Ejemplo Comparativo 234. Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (t, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,01 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,25 (d, 6H); (Rendimiento: 78,4 %).

10 **Ejemplo Comparativo 235. Clorhidrato de 7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,28 (d, 6H); (Rendimiento: 84,2 %).

Ejemplo Comparativo 236. Clorhidrato de 7-(4-isopropilbenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,89 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 6,01 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (d, 6H); (Rendimiento: 65,7 %).

Ejemplo Comparativo 237. Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,36 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,93 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (d, 6H); (Rendimiento: 74,5 %).

Ejemplo Comparativo 238. Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,34 (t, 1H), 7,35-6,96 (m, 7H), 6,84 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (d, 6H); (Rendimiento: 63,8 %).

25 **Ejemplo Comparativo 239. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(4-isopropilbenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,29 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,77-1,56 (m, 7H), 1,28 (d, 6H); (Rendimiento: 81,0 %).

Ejemplo Comparativo 240. Clorhidrato de 7-(4-isopropilbenciloxi)-1-propil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 0,71 (t, 3H); (Rendimiento: 78,5 %).

Ejemplo 241. Clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Etapas 1: 4-fluorofenoxi-3-nitropiridina

35 Se añadió lentamente hidruro sódico (7,2 g, 180,4 mmol) a 0 °C a una solución de 4-fluorofenol (17,11 g, 152,6 mmol) en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la 4-cloro-3-nitropiridina (22,0 g, 138,8 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1 a 0 °C a la mezcla de reacción, que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con 200 ml de acetato de etilo, y a continuación se lavó con 200 ml de agua tres veces. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (25,2 g, 76,8 %).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,76 (d, 1H).

Etapas 2: 7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

45 De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-fluorofenoxi-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 18,5 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,08 (m, 4H), 6,38 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapla 3: clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 63,8 %).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,13 (t, 2H), 6,87 (m, 4H), 6,44 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplos 242 y 243

- 10 Los compuestos del título de los Ejemplos 242 y 243 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 241; y, bromuro de alilo o (bromometil)ciclobutano.

Ejemplo 242. Clorhidrato de 1-alil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (t, 1H), 7,20-7,12 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); (Rendimiento: 73,3 %).

Ejemplo 243. Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,22 (t, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,42 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,91-1,76 (m, 7H); (Rendimiento: 83,4 %).

Ejemplo 244. Clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico

- 20 Se añadieron el éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico (20 mg, 0,089 mmol) preparado en la Preparación 3, *terc*-butóxido potásico (10,6 mg, 0,143 mmol), y una cantidad catalítica de 18-corona-6 a tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Se añadió 1-yodopropano (0,089 ml, 0,130 mmol) a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol = 10/10/1, (v/v/v)), se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y a continuación se saturó con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,3 mg, 58,6 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 5,29 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplos 245 a 253

- 30 Los compuestos del título de los Ejemplos 245 a 253 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 244, usando el éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico preparado en la Preparación 3; y, 2-bromoetil metil éter, (bromometil)ciclopropano, yodoetano, bromuro de bencilo, cloruro de 3-fluorobencilo, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 4-metoxibencilo, cloruro de 3-metilbencilo, o cloruro de 4-metilbencilo.

- 35 **Ejemplo 245. Clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 5,29 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); (Rendimiento: 75,8 %).

- 40 **Ejemplo 246. Clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1-ciclopropilmetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,97 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H); (Rendimiento: 63,8 %).

Ejemplo 247. Clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1-etil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico

- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,29 (m, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,70 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,18 (t, 3H); (Rendimiento: 58,4 %).

Ejemplo 248. Clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido 1-bencil-(2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,62 (m, 3H), 5,45 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); (Rendimiento: 75,0 %).

Ejemplo 249. Clorhidrato de éster de *tert*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (t, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,37 (m, 2H), 5,48 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); (Rendimiento: 63,3 %).

Ejemplo 250. Clorhidrato de éster de *tert*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(3-metoxibencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,44 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); (Rendimiento: 58,8 %).

Ejemplo 251. Clorhidrato de éster de *tert*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, 2H), 5,43 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); (Rendimiento: 75,0 %).

15 **Ejemplo 252. Clorhidrato de éster de *tert*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,50 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); (Rendimiento: 63,8 %).

20 **Ejemplo 253. Clorhidrato de éster de *tert*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,30 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,91 (t, 2H), 6,64 (d, 2H), 5,45 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,16 (s, 9H); (Rendimiento: 61,0 %).

Ejemplo 254. Clorhidrato de *N*-(1-alil-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

25 Etapa 1: clorhidrato de éster de *tert*-butilo del ácido (1-alil-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico

De acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 244, excepto por el uso del éster de *tert*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico preparado en la Preparación 3 y bromuro de alilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 88,6 %). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 Etapa 2: clorhidrato de *N*-(1-alil-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

Una solución de clorhidrato del éster de *tert*-butilo del ácido (1-alil-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico (101,3 mg) preparado en la Etapa 1 en acetato de etilo (10 ml) se saturó con ácido clorhídrico gaseoso y a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y a continuación se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35,3 mg, 44,1 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplos 255 a 263

40 Los compuestos del título de los Ejemplos 255 a 263 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 244 y/o la Etapa 2 del Ejemplo 254, usando el éster de *tert*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico preparado en la Preparación 3; y, (bromometil)ciclopropano, 2-bromoetil metil éter, bromuro de 3-metoxibencilo, bromuro de 4-metoxibencilo, yodoetano, 1-yodopropano, bromuro de bencilo, cloruro de 3-fluorobencilo, o cloruro de 4-metilbencilo.

Ejemplo 255. Clorhidrato de *N*-(1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,87 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (t, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,24 (m, 2H); (Rendimiento: 53,8 %).

Ejemplo 256. Clorhidrato de *N*-[1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,40 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,75 (t,

2H), 3,19 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); (Rendimiento: 48,3 %).

Ejemplo 257. Clorhidrato de *N*-[1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,95 (t, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,37 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 55,1 %).

5 **Ejemplo 258. Clorhidrato de *N*-[1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 6,93 (t, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,76 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 44,2 %).

Ejemplo 259. Clorhidrato de *N*-(1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, 3H); (Rendimiento: 65,3 %).

Ejemplo 260. Clorhidrato de *N*-(2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (t, 1 H), 7,36 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,36 (s, 1 H), 6,21 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 0,84 (t, 3H); (Rendimiento: 70,8 %).

Ejemplo 261. Clorhidrato de *N*-(1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,93 (t, 2H), 6,81 (m, 4H), 6,23 (d, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,26 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 89,3 %).

Ejemplo 262. Clorhidrato de *N*-[1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,91 (t, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); (Rendimiento: 77,5 %).

20 **Ejemplo 263. Clorhidrato de *N*-[1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (t, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); (Rendimiento: 69,3 %).

Ejemplo 264. Clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Etapas 1: 2,3-dimetil-4-nitropiridin-*N*-óxido

25 Se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (100 ml) a una solución de 2,3-lutidina (2 g) en 50 ml de ácido acético, que se agitó durante 12 horas a 90 °C, y a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se añadió a una mezcla (30 ml) de ácido sulfúrico y ácido nítrico concentrados (7:3). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 3,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a hielo en agua. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución de hidróxido sódico, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó con alcohol etílico para obtener 2,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapas 2: 2,3-dimetil-4-nitropiridina

35 Se disolvió el 2,3-dimetil-4-nitropiridin-*N*-óxido (75,6 g, 0,45 mol) preparado en la Etapa 1 en 300 ml de cloruro de metileno. Se añadió lentamente una solución de tricloruro de fósforo (44 ml) en cloruro de metileno (60 ml) a la solución durante 30 minutos a -15 °C ~ -20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura y se agitó adicionalmente durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción, que se neutralizó con una solución de hidróxido sódico y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (65 g, 95 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 7,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

Etapas 3: 2,3-dimetil-4-hidroxí-5-nitropiridina

45 Se añadió acetato potásico anhidro (49 g, 0,5 mol) a una solución de la 2,3-dimetil-4-nitropiridina (45,6 g, 0,3 mol) preparada en la Etapa 2 en 300 ml de anhídrido acético y a continuación se calentó a reflujo con agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadieron a la misma 400 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se filtró con Celite, y a continuación se concentró a

presión reducida para obtener 4-acetoxi-2,3-dimetilpiridina (45 g, 91 %). El residuo resultante se añadió a 250 ml de agua, se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas, y a continuación dejó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 32,6 g de 2,3-dimetil-4-hidroxipiridina en forma de un líquido. El producto líquido se disolvió en 120 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a 60 °C. Se añadió lentamente una mezcla al 90 % de ácido nítrico (40 ml) y ácido sulfúrico (30 ml) a la mezcla de reacción durante 45 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 60-65 °C. La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 65 °C y a continuación durante 30 minutos a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió a hielo en agua. La solución resultante se ajustó a pH 5 ~ 6 con hidróxido de amonio para obtener un sólido de color amarillo pálido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua fría, y a continuación se secó a 80 ~ 90 °C para obtener 34,5 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,54 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 9,35 (s, 1H).

Etapas 4: 2,3-dimetil-4-cloro-5-nitropiridina

Se añadió la 2,3-dimetil-4-hidroxi-5-nitropiridina (26,8 g, 0,16 mol) preparada en la Etapa 3 a 85 ml de oxicloruro de fósforo. Se añadió pentacloruro de fósforo (33,3 g, 0,16 mol) a la mezcla de reacción, que a continuación se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió a hielo en agua, se ajustó a pH 5 con hidróxido de amonio al 28 %, y a continuación se extrajo con éter. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró para obtener 28,3 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 8,77 (s, 1H).

Etapas 5: 4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-5-nitropiridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 2,3-dimetil-4-cloro-5-nitropiridina (1,0 g, 5,36 mmol) preparada en la Etapa 4, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. (Rendimiento: 85,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Etapas 6: 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-5-nitropiridina preparada en la Etapa 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 23,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,31 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Etapas 7: clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 6, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 85,1 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,27 (m, 3H), 7,09 (m, 4H), 6,67 (m, 2H), 5,499 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplos 265 y 266

Los compuestos del título de los Ejemplos 265 y 266 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 6 del Ejemplo 264; y, 1-yodopropano o 2-bromoetil metil éter.

Ejemplo 265. Clorhidrato de 1-propil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,18 (m, 2H), 0,72 (t, 3H); (Rendimiento: 66,4 %).

Ejemplo 266. Clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); (Rendimiento: 77,4 %).

Ejemplo 267. Clorhidrato de N-(1-alil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

Etapas 1: éster de *terc*-butilo del ácido (4-fluorobencil)-(2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-carbámico

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 3, excepto por el uso de 2,3-dimetil-4-cloro-5-nitro-piridina preparada en la Etapa 4 del Ejemplo 264 y 4-fluorobencilamina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 12,4 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: clorhidrato de *N*-(1-alil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 244 y/o la Etapa 2 del Ejemplo 254, excepto por el uso del éster de *terc*-butilo del ácido (4-fluorobencil)-(2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)carbámico preparado en la Etapa 1 y bromuro de alilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 58,5 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,06 (t, 2H), 6,96 (t, 2H), 5,77 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,704 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

Ejemplos 268 a 271

Los compuestos del título de los Ejemplos 268 a 271 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 244 y/o la Etapa 2 del Ejemplo 254, usando el éster *terc*-butilico del ácido (4-fluorobencil)-(2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)carbámico preparado en la Etapa 1 del Ejemplo 267; y, bromuro de bencilo, (bromometil)ciclopropano, 1-yodopropano, o 2-bromoetil metil éter.

Ejemplo 268. Clorhidrato de *N*-(1-bencil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,70 (s, 3H); (Rendimiento: 75,6 %).

Ejemplo 269. Clorhidrato de *N*-(1-ciclopropilmetil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,01 (t, 2H), 6,94 (t, 2H), 5,22 (d, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 0,97 (m, 1H), 0,53 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,25 (s, 1H); (Rendimiento: 45,9 %).

Ejemplo 270. Clorhidrato de *N*-(1-propil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,03 (t, 2H), 6,95 (t, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 0,88 (t, 3H); (Rendimiento: 74,1 %).

Ejemplo 271. Clorhidrato de *N*-(1-(2-metoxietil)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,03 (d, 2H), 6,94 (t, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,21 (d, 1H), 3,47 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); (Rendimiento: 65,3 %).

Ejemplo 272. 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-b]piridina

Etapa 1: 3-bromo-5-nitropiridin-4-ol

Se añadió 4-hidroxi-3-nitropiridina (40 g, 0,285 mol) a 200 ml de agua y a continuación se añadió a esto lentamente bromo (18,44 ml, 0,36 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento durante 2 horas a 50 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y a continuación se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (49,8 g, 87,8 %). El producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina

Se añadió lentamente el 3-bromo-5-nitropiridin-4-ol (49,8 g, 0,227 mol) preparado en la Etapa 1 a 0 °C a 200 ml de tricloruro de fósforo. Se añadió a esto lentamente *N,N*-dietilanilina (34,65 ml, 0,227 mol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se añadió a hielo en agua y a continuación se extrajo con 300 ml de éter. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 32,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa 3: 3-bromo-4-(4-fluorobenciloxi)-5-nitropiridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 2, excepto por el uso de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (1,0 g, 4,21 mmol) preparada en la Etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 78,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 5,04 (s, 2H).

5 Etapa 4: 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 3-bromo-4-(4-fluorobenciloxi)-5-nitropiridina (1,28 g, 3,91 mmol) preparada en la Etapa 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 18,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

10 Ejemplos 273 a 275

Los compuestos del título de los Ejemplos 273 a 275 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 4 del Ejemplo 272; y, bromuro de bencilo, 1-yodopropano, o 2-bromoetil metil éter.

Ejemplo 273. Clorhidrato de 1-bencil-6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,65 (s a, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); (Rendimiento: 45,3 %).

Ejemplo 274. Clorhidrato de 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-1-propil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,14 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 0,70 (t, 3H); (Rendimiento: 65,3 %).

20 Ejemplo 275. Clorhidrato de 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,14 (t, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); (Rendimiento: 45,8 %).

Ejemplo 276. 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo

25 Se neutralizó el clorhidrato de 1-bencil-6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina preparado en el Ejemplo 273 con una solución saturada de carbonato sódico para obtener 1-bencil-6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (1,4 g, 3,18 mmol). Se calentó a reflujo una solución de 1-bencil-6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (1,4 g, 3,18 mmol) y cianuro del cobre (I) (700 mg, 7,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 ml) durante 48 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se filtró a continuación para deshacerse del sólido
30 insoluble. Se añadió agua a la solución resultante, que a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 10/1, v/v) para obtener 278 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 277. 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carboxamida

Se diluyó el 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo (500 mg, 1,30 mmol) preparado en el Ejemplo 276 con una mezcla de etanol (8 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido potásico (650 mg, 13,0 mmol) a la mezcla de reacción, que a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua a la
40 mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 10/1, (v/v)) para obtener 350 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,35 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,01 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 278. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina

Etapa 1: 4-(4-fluorofenil)-3-nitropiridina

Se suspendieron la 4-cloro-3-nitropiridina (3 g, 18,9 mmol) preparada en la Etapa 1 de la Preparación 1, ácido 4-

fluorofenilborónico (2,9 g, 20,79 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,1 g, 1,89 mmol) y carbonato potásico (7,8 g, 56,7 mmol) en 120 ml de 1,4-dioxano. La suspensión resultante se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas, se filtró con Celite, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,76 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).

Etapla 2: 7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 4-(4-fluorofenil)-3-nitropiridina preparada en la Etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 14,8 %). El producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapla 3: clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

De acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, excepto por el uso de 7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 y 2-bromoetil metil éter, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 82,3 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplos 279 a 287

Los compuestos del título de los Ejemplos 279 a 287 se prepararon, de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa 2 del Ejemplo 33, usando la 7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina preparada en la Etapa 2 del Ejemplo 278; y, (bromometil)ciclopropano, cloruro de 3-fluorobencilo, yodoetano, 1-yodopropano, cloruro de 3-metoxibencilo, cloruro de 4-metilbencilo, cloruro de 4-fluorobencilo, bromuro de alilo, o bromuro de 3-clorobencilo.

Ejemplo 279. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,45 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 3,76 (d, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,62 (m, 1H), 0,30 (m, 2H), 0,11 (m, 2H); (Rendimiento: 66,0 %).

Ejemplo 280. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,03 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,11 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); (Rendimiento: 78,0 %).

Ejemplo 281. Clorhidrato de 1-etil-7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,44 (t, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 3,83 (c, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 0,92 (t, 3H); (Rendimiento: 65,5 %).

Ejemplo 282. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-propil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,44 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,50 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 0,85 (m, 2H); (Rendimiento: 66,2 %).

Ejemplo 283. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,46 (t, 1H), 7,09 (m, 4H), 7,01 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); (Rendimiento: 70,5 %).

Ejemplo 284. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,46 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,03 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); (Rendimiento: 63,9 %).

Ejemplo 285. Clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (t, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,01 (t, 2H), 6,89 (t, 2H), 6,30 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); (Rendimiento: 72,5 %).

Ejemplo 286. Clorhidrato de 1-alil-7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); (Rendimiento: 66,5 %).

Ejemplo 287. Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,48 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (m, 6H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); (Rendimiento: 78,8 %).

Ejemplo 288. Ácido 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxílico

- 5 Se diluyó el 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo (500 mg, 1,30 mmol) preparado en el Ejemplo 276 con una mezcla de etanol (8 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido potásico (650 mg, 13,0 mmol) a la solución, que a continuación se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 5/1, (v/v)) para obtener 280 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,7 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (t, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 289. 1-Bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-N-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxamida

- 15 Se disolvieron el ácido 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxílico (24,16 mg, 0,056 mmol) preparado en el Ejemplo 288, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11,4 mg, 0,085 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,3 mg, 0,085 mmol), diisopropiletil amina (0,029 ml, 0,168 mmol) y ciclopropil amina (5,8 μl , 0,084 mmol) en diclorometano (1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por
- 20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 10/1, (v/v)) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,3 mg, 58 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,24 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,14 (m, 2H).

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

- 25 1-1. Preparación de vesículas de la bomba de protones gástrica

Se rasparon con un portaobjetos regiones fúndicas de cerdo que contenían células parietales y pépticas. Las células recogidas se suspendieron en 10 ml de tampón de sacarosa 0,25 M y se homogeneizaron utilizando un homogeneizador de vidrio con Teflon muy ajustado. El homogeneizado se centrifugó durante 35 min a 8.000 rpm y se descartó el sedimento. El sobrenadante se volvió a centrifugar durante 75 min a 25.000 rpm. Los sedimentos

30 resultantes se resuspendieron en tampón de sacarosa (10 ml), y luego la suspensión se dejó en gradientes discontinuos de densidad que consistían en tampón de sacarosa 0,25 M y medio de aislamiento que contenía Ficoll al 9% (p/p). Después de centrifugarlo durante 3 horas y 15 minutos a 100.000 $\times$ g, el material en la interfase de tampón de sacarosa y solución de Ficoll se recogió y después se centrifugó durante 40 minutos a 100.000 $\times$ g. Los sedimentos resultantes se resuspendieron en 1 ml de tampón Hepes/Tris (pH 6,1). Este material se liofilizó y se

35 almacenó a -70 $^\circ\text{C}$ y se utilizó como fuente enzimática del ensayo *in vitro* de reacción enzimática de la bomba de protones.

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

- Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención contra la actividad de la bomba de protones se evaluaron en placas de 96 pocillos. En este ensayo, se calculó la actividad específica del K^+ de la H^+/K^+ - ATPasa basándose en la diferencia entre la actividad de H^+/K^+ - ATPasa con ion K^+ y sin ion K^+ . En una placa de 96 pocillos se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) al 1% en tampón a los grupos de control positivo y negativo y se añadieron los compuestos de la presente invención diluidos en tampón al grupo de ensayo. Todos los ensayos se
- 40 llevaron a cabo en un volumen de reacción de 100 μl a temperatura ambiente, y la vesícula gástrica de cerdo se mantuvo en hielo hasta su uso. Al principio de la reacción, se añadieron 10 μl de tampón de reacción que contenía DMSO al 1% a los grupos de control positivo y negativo y a cada concentración de los compuestos en el grupo de ensayo. Luego se preincubó la vesícula liofilizada en tampón Pipes/Tris 5 mM (pH 6,1) en presencia de diversas
- 45 concentraciones de compuestos de ensayo. Tras una incubación de 5 minutos, se añadieron respectivamente los tampones negativo y positivo a la mezcla de reacción previa. Como sustrato, se añadió ATP al tampón de reacción, y se incubó durante 30 minutos a 37 $^\circ\text{C}$. La actividad enzimática se detuvo por la adición de un reactivo colorimétrico
- 50 (verde malaquita 2x, molibdato amónico 1x, alcohol polivinílico 1x, H_2O 2x) y se midió la cantidad de monofosfato (Pi) en la reacción a 620 nm utilizando el lector de microplacas (Genios Pro, TECAN). La diferencia entre la producción de Pi con K^+ y sin K^+ se tomó como actividad de la H^+/K^+ -ATPasa simulada por K^+ . Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se calcularon a partir de cada valor de inhibición en % de los compuestos utilizando el
- 55 procedimiento de Litchfield-Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. (1949) 96, 99). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	Cl ₅₀ (uM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (uM)
1	0,65	2	1,06
3	0,64	5	0,32
6	0,20	7	0,22
8	0,44	9	0,33
10	0,69	12	0,97
13	0,80	14	0,53
15	3,81	16	0,19
23	2,29	33	0,65
34	0,23	35	1,09
37	1,26	38	1,31
39	0,22	40	0,19
50	2,44	54	2,30
55	0,07	56	0,57
57	0,27	58	0,23
61	0,10	62	0,11
64	0,05	65	0,06
66	0,05	67	0,05
68	0,06	69	0,06
70	0,04	71	0,06
72	0,03	73	0,04
74	1,08	79	1,59
80	2,87	81	1,25
82	4,70	83	3,82
84	0,39	85	0,17
86	0,05	87	0,16
88	0,67	89	0,34
90	0,14	91	0,46
92	0,05	93	0,05
94	0,89	95	0,52
96	0,13	97	0,09
98	0,62	99	0,63
100	2,82	101	1,01
113	1,42	114	0,07

ES 2 426 920 T3

115	0,13	116	0,15
117	0,72	118	0,46
119	0,23	120	0,12
121	0,32	122	0,02
123	0,06	124	0,05
125	0,05	126	0,05
127	0,04	128	0,05
129	0,04	130	0,04
131	0,06	132	0,05
133	0,06	134	0,54
135	0,15	136	0,05
137	0,06	138	0,46
139	0,02	140	0,08
141	0,09	144	0,24
145 (Comparativo)	0,53	146	3,15
147 (Comparativo)	3,45	153	1,03
154 (Comparativo)	0,24	155	0,57
156 (Comparativo)	0,61	157	0,57
158 (Comparativo)	0,32	159	0,88
161	0,58	162	1,15
163	1,01	164	3,00
177	0,29	178	0,84
179	0,57	180	0,83
181	4,71	182	3,88
183	1,21	184	1,07
195	0,68	196	0,38
200	0,60	201	0,68
218	3,28	219	0,06
220	0,05	221	0,18
222	0,06	223	1,21
224	0,12	225	0,62
226	0,45	227	0,09
228	0,03	229	0,07
254	0,21	255	0,55
256	2,08	260	1,21

261	2,06	263	1,45
264	3,07	268	1,25

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

5 Ejemplo de ensayo 2. Efectos inhibidores sobre la secreción basal de ácido gástrico en ratas con ligadura de píloro

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre la secreción basal de ácido gástrico se ensayaron 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) (peso corporal 200 ± 10 g) en 3 grupos (n=5) y se dejaron en ayunas durante 24 horas con acceso libre al agua. Al grupo de control se le administró por vía oral metilcelulosa al 0,5% sola y a los otros grupos se les administraron por vía oral compuestos de ensayo suspendidos en una solución de metilcelulosa al 0,5% a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg/5 ml una hora antes de la ligadura del píloro.

Bajo anestesia con éter, se hizo una incisión en el abdomen de las ratas y luego se ligó el píloro. Cinco horas después de la ligadura, los animales se sacrificaron y se recogieron los contenidos gástricos. Los contenidos gástricos se centrifugaron a $1.000 \times g$ durante 10 minutos para obtener el jugo gástrico. Se midió la producción total de ácido por el volumen de NaOH 0,01 N (ueq/ml) necesario para la valoración automática del jugo gástrico a pH 7,0 y los valores de DE_{50} de los compuestos de ensayo se calcularon utilizando el procedimiento de Lichtfield-Wilcoxon. El % de actividad inhibidora se calculó a partir de la siguiente ecuación y los resultados se muestran en la Tabla 2.

% de actividad inhibidora de los compuestos de ensayo = (producción total de ácido del grupo control – producción total de ácido del grupo tratado con los compuestos de ensayo) / producción total de ácido del grupo de control x 100

Tabla 2.

Ejemplo	DE_{50} (mg/kg)
50	2,4
54	2,3
55	1,3
61	3,0
62	1,6
72	2,0
73	2,5
86	1,1
97	2,0
139	1,6

Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la presente invención tienen potentes actividades de inhibición contra la secreción basal de ácido gástrico en ratas con ligadura de píloro.

Ejemplo de ensayo 3. Inhibición reversible de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica de cerdo

3-1. Preparación de vesículas gástricas

Se prepararon vesículas gástricas a partir de la mucosa fúndica de cerdo utilizando el procedimiento de Saccomani y col. (Saccomani G, Stewart HB, Shqw D, Lewin M y 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 almacenó a -70°C . El contenido proteico de las vesículas gástricas se determinó por el procedimiento de Bradford utilizando albúmina sérica bovina como referencia (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 la inhibición reversible de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica de cerdo.

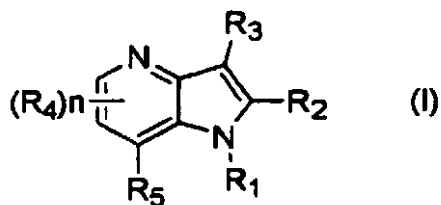
La actividad de la H^+/K^+ -ATPasa en los microsomas de cerdo (vesícula liofilizada) se midió por la liberación de fosfato inorgánico a partir de ATP utilizando un procedimiento de detección colorimétrica en una etapa a la concentración a la que los compuestos de ensayo tienen una actividad inhibidora del 50% de la bomba de protones (Chan KM, Delfert D, y Junger KD, A direct colorimetric assay for Ca^{2+} -stimulated ATPase activity. Anal Biochem, 157, 375-380, 1986). El modo de acción de los compuestos de ensayo sobre la H^+/K^+ -ATPasa se investigó de acuerdo con el procedimiento de lavado (Beil W, Staar U, y 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 de los compuestos de ensayo (los compuestos de los Ejemplos 50, 64, y 94) a la concentración a la que tiene un 50% de inhibición de la bomba de protones. Se añadió el tampón de reacción anterior con $MgCl_2$ 2 mM, KCl 50 mM, Valinomicina 5 μM , y ATP 0,5 mM y después se incubó durante 30 minutos a 37 °C. La actividad de la H^+/K^+ -ATPasa se midió utilizando el proceso de detección colorimétrico y luego la muestra de ensayo se centrifugó a 100.000 x g durante 1 h. Las vesículas estaban presentes en forma de sedimento en la muestra de ensayo. El sobrenadante de la misma se reemplazó con el mismo tampón pero sin compuesto de ensayo. La muestra de ensayo se preincubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se incubó otros 30 minutos a 37 °C. La actividad de la H^+/K^+ -ATPasa también se midió utilizando el procedimiento de detección colorimétrico. Se analizaron las actividades de la H^+/K^+ -ATPasa antes del lavado y después del lavado en la muestra de ensayo, comparándolas con las del grupo no tratado.

Como resultado, los compuestos de los Ejemplos 50, 64, y 94 inhibieron la actividad de la H^+/K^+ -ATPasa en un 50% antes del lavado y no inhibieron la actividad de la H^+/K^+ -ATPasa después del lavado; la actividad de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica en el caso de los compuestos de los Ejemplos 50, 64, y 94 se recuperó completamente después del lavado hasta el nivel del grupo no tratado. Estos resultados confirman que los compuestos de fórmula (I) mostraron una inhibición reversible de la H^+/K^+ -ATPasa gástrica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

5 R_1 es:

- (1) hidrógeno;
- (2) un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 10 alcoxi C_1-C_5 ,
- hidroxi,
- cicloalquilo C_3-C_7 ,
- acetoxi,
- alquenilo C_2-C_6 ,
- alcoxycarbonilo C_1-C_3 ,
- 15 amino opcionalmente sustituido una o dos veces con alquilo C_1-C_3 , ciano,
- naftilo,
- piridilo,
- oxiranilo,
- oxazolidinonilo,
- 20 isoxazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C_1-C_3 , 1,3-dioxolanilo y
- 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo;

- (3) un grupo alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado;
- (4) un grupo alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado; o
- (5) un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que
- 25 consiste en:

- halógeno,
- alquilo C_1-C_3 ,
- alcoxi C_1-C_3 ,
- ciano,
- 30 alcoxycarbonilo C_1-C_3 , y
- trifluoro-alquilo C_1-C_3 ,
- R_2 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
- R_3 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con hidroxilo,

R_4

- 35 (1) es hidrógeno;
- (2) un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;
- (3) halógeno;
- (4) ciano;
- (5) hidroxycarbonilo;
- 40 (6) aminocarbonilo; o
- (7) cicloalquil C_3-C_7 -aminocarbonilo,

R_5 es:

- (1) un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno o alquilo C_1-C_5 ;
- 45 (2) un grupo benciloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- halógeno,
- alcoxi C_1-C_5 , y
- trifluoro-alquilo C_1-C_3 ;

(3) un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

alcoxi C₁-C₅-carbonilo y
bencilo opcionalmente sustituido con halógeno;

- 5 (4) un grupo fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;
(5) un grupo fenoxi opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;
(6) un grupo piridil-alcoxi C₁-C₃; o
(7) un grupo piperoniloxi, y n es 1 o 2.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es:

- 10 (1) hidrógeno;
(2) un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;
(3) un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

15 metoxi,
hidroxi,
ciclopropilo,
ciclobutilo,
acetoxi,
viniloxi,
metoxycarbonilo,
20 dimetilamino,
ciano,
naftilo,
piridilo,
oxiranilo,
25 oxazolidinonilo,
dimetilisoxazolilo,
1,3-dioxolanilo, y
2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo;

- 30 (4) un grupo alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado;
(5) un grupo alquino C₂-C₆ lineal o ramificado; o
(6) un grupo bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

35 halógeno,
alquilo C₁-C₃,
alcoxi C₁-C₃,
ciano,
metoxycarbonilo, y
trifluorometilo,

R₂ es un grupo metilo,

40 R₃ es un grupo metilo o un grupo hidroximetilo,

R₄ es:

- 45 (1) hidrógeno;
(2) un grupo metilo;
(3) halógeno;
(4) ciano;
(5) hidroxycarbonilo;
(6) aminocarbonilo; o
(7) ciclopropilaminocarbonilo;

R₅ es:

- 50 (1) 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;
(2) 6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;
(3) un grupo benciloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

55 halógeno,
C₁-C₅ alcoxi, y
trifluorometilo;

- (4) un grupo amino sustituido una o dos veces con *terc*-butoxicarbonilo o fluorobencilo;
 (5) un grupo fluorofenilo;
 (6) un grupo fluorofenoxi;
 (7) piridil-metoxi; o
 (8) piperoniloxi,

y n es 1 o 2.

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

- clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 10 clorhidrato de 1-(2-naftilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 15 clorhidrato de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-metoxibencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-metoxibencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 20 clorhidrato de 1-propil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-metilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-etil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 25 clorhidrato de 1-(3-metilbuten-2-il)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-metoxicarboniletil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 30 clorhidrato de 1-metoximetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-*terc*-butilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-cianobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-metoxicarbonilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 35 clorhidrato de 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-viniloxietil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-isobutil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-oxiranilmetil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 40 clorhidrato de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-2-metil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 2-(2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 clorhidrato de 2-(1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 45 clorhidrato de éster de metilo del ácido 4-[7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-pirrollo[3,2-b]piridin-1-ilmetil]-benzoico;
 clorhidrato de 1-(4-*terc*-butilbencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(2-viniloxietil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 50 clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2,5-dimetilbencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(piridin-2-il metil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 55 clorhidrato de 1-(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-cianobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-oxiranilmetil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(piridin-3-ilmetil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 60 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(prop-2-inil)-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina;

- clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metil-2-buten-2-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-[2-(metoxicarbonil)etil]-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 5 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 10 metanosulfonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 benenosulfonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 p-toluenosulfonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 nitrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 sulfato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 15 maleato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 fosfato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 malonato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 bromhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 20 clorhidrato de 1-bencil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-cianobencil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-cianometil-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 25 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(4-trifluorometilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-*terc*-butilbencil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 5-[7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-pirrol[3,2-b]piridin-1-ilmetil]-oxazolidin-2-ona;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2,5-dimetilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 30 clorhidrato de éster de metilo del ácido [7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-acético;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-acetoxietil)-7-(4-clorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 35 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-clorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 40 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-metoxicarbonilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(3-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-clorobenciloxi)-1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 45 clorhidrato de 1-alil-7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-*terc*-butilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 50 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-metoxicarbonilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-oxazolidinon-5-ilmetil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-clorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1-(4-trifluorometilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 55 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2-hidroxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(2,5-dimetilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-metoxicarbonilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3-metilbut-2-enil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 60 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 65 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;

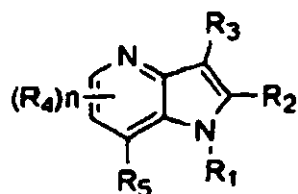
- clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 metanosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 5 bencenosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 p-toluenosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 nitrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 sulfato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 maleato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 10 fosfato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 malonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 canfosulfonato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 oxalato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 bromhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 15 clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-metoximetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-bencil-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-metoxicarbonilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 20 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2,4-diclorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-*terc*-butilbencil)-7-(2,4-diclorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 25 clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 30 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 35 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(3-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 40 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(2-etoxibenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3-fluorobencil)-7-(2-etoxibenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 45 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 50 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(3,4-diclorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1,2,3-trimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 55 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 60 clorhidrato de 1-bencil-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(3,5-difluorobenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(piridin-2-ilmetil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(piridin-3-ilmetil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2,2-dimetilaminoetil)-7-(3,5-difluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 65 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

- clorhidrato de 1-(2-clorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-etil-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 5 clorhidrato de 1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-2,3-dimetil-7-(4-trifluorometilbenciloxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 10 clorhidrato de 1-isobutil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-bencil-2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 15 clorhidrato de 2,3-dimetil-1-propil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-bencil-7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 20 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(2-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 25 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(3-clorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-ciclobutilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-bromobenciloxi)-1-(2-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 30 clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-7-(4-fluorofenoxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico;
 35 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico;
 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1-ciclopropilmetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico;
 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (2,3-dimetil-1-etil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico;
 40 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido (1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-(4-fluorobencil)carbámico;
 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(3-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico;
 45 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(3-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico;
 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico;
 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(3-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico;
 50 clorhidrato de éster de *terc*-butilo del ácido [2,3-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-(4-fluorobencil)carbámico;
 clorhidrato de *N*-(1-alil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-(1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 55 clorhidrato de *N*-[1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-[1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-[1-(4-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-(1-etil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-(2,3-dimetil-1-propil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 60 clorhidrato de *N*-(1-bencil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-[1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-[1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-propil-7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 65 clorhidrato de 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de *N*-(1-alil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;

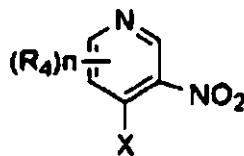
clorhidrato de *N*-(1-bencil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-(1-ciclopropilmetil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-(1-propil-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il)-4-fluorobencilamina;
 clorhidrato de *N*-[1-(2-metoxietil)-2,3,5,6-tetrametil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-il]-4-fluorobencilamina;
 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-bencil-6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-1-propil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 6-bromo-7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carbonitrilo;
 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carboxamida;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-ciclopropilmetil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-propil-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(3-metoxibencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(4-metilbencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 7-(4-fluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-alil-7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina;
 ácido 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carboxílico; y
 1-bencil-7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-*N*-ciclopropil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-6-carboxamida.

4. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

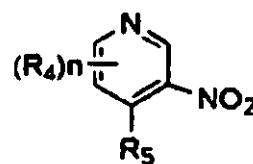
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con R_5-H para obtener un compuesto de fórmula (III),
 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con R_1-X para obtener un compuesto de fórmula (I):



(I)



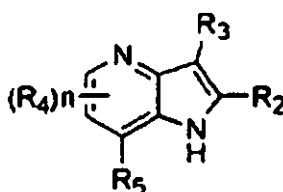
(II)



(III)



(IV)



(Ia)

en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1 y X es halógeno.

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