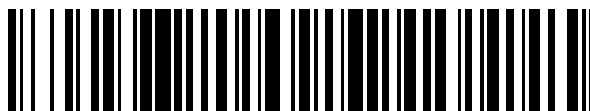


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 243**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2013 PCT/EP2013/067220**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14029723**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2013 E 13750576 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2888245**

54 Título: **Nuevos derivados bicíclicos de piridina**

30 Prioridad:

24.08.2012 EP 12181739

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

05.01.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BUETTELMANN, BERND;
CONTE, AURELIA;
KUEHNE, HOLGER;
KUHN, BERND;
NEIDHART, WERNER;
OBST SANDER, ULRIKE y
RICHTER, HANS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 596 243 T3

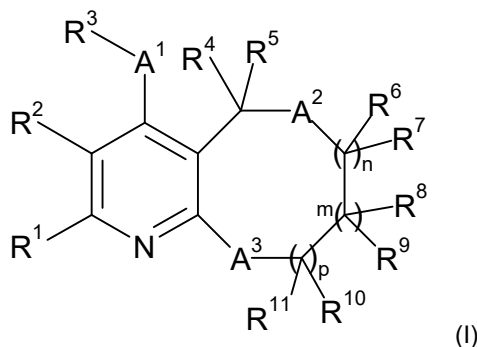
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados bicíclicos de piridina

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis de un mamífero y en particular a inhibidores de las proteínas 4 y/o 5 que se unen a ácidos grasos (FABP), más en especial a inhibidores duales de las FABP 4/5 para el tratamiento o profilaxis p.ej. de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, las enfermedades renales crónicas, la esteatohepatitis no alcohólica y el cáncer.

10 La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I):



en la que:

15 R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxi-carbonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalcoxialquilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalcoxi, heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquialcoxi, heterocicloalquialcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi sustituido, cicloalcoxialquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquialcoxi sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquialquilo, alquilocicloalquialquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi-carbonilo, alcoxi y alcoxialquilo y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquialquilo, alquilocicloalquialquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

20 R^2 es -COOH, tetrazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, [1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido-4-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, 5-alquilsioxazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilsioxazol-3-ol-4-ilo, furazan-3-ol-4-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-cicloalquilsulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-cicloalquil-sulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1,4-dihidro-tetrazol-5-on-1-ilo, tetrazol-5-il-carbamilo, tetrazol-5-carbonilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-dion-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 2,4-dihidro-[1,2,4]-triazol-3-on-5-sulfanilo, [1,2,4]triazol-3-sulfanilo, [1,2,4]triazol-3-sulfinilo, [1,2,4]triazol-3-sulfonilo, 4-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-[1,2,3]-tri-azol-1-ol-5-ilo, 5-alquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 5-cicloalquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 4-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-ciclo-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]-tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dialquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]-tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4-cicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, tiazolidina-2,4-dion-5-ilo, oxazolidina-2,4-dion-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(E)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(Z)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 5-metil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5,5-dialquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5-ciclo-alquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5,5-dicicloalquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 3-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-dion-4-ilo o 3-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona-4-amino;

25 R^3 es fenilo, fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilocicloalquilo, cicloalquialquilo, alquilocicloalquialquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxi, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, amino y amino sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquialquilo, alquilocicloalquialquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

30 A^1 es un enlace o $CR^{12}R^{13}$;
 A^2 es $-CR^{14}R^{15}$ -, $-NR^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ - o $-S(O)_2$;
 A^3 es $-CR^{17}R^{18}$ -, $-C(O)NR^{19}$ -, $-NR^{19}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ - o $-S(O)_2$;
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{18} se eligen con independencia entre H, halógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquialcoxi, haloalcoxi y haloalquilo.

R¹² y R¹³ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo.
 R¹⁶ y R¹⁹ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y alquilcarbonilo.
 n, m y p se eligen con independencia entre cero y 1;
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 La FABP4 (aP2) y la FABP5 (mal1) son miembros del grupo de proteínas que se unen a ácidos grasos. Las FABP son proteínas de 14-15 KDa que actúan como “señoras de compañía” de ácidos grasos en el entorno citosólico acuoso y facilitan su movimiento entre compartimentos celulares. Hasta el momento se han identificado por lo menos nueve miembros de este grupo con modelos de expresión específicos de tejidos. La FABP4 se expresa principalmente en el tejido adiposo y en los macrófagos, pero también en otros tipos de células, mientras que la FABP5 se expresa en un amplio abanico de tejidos y órganos. Las FABP son agentes causales de la transferencia de ácidos grasos a diferentes compartimentos celulares y, por consiguiente, participan en funciones celulares clave, por ejemplo el almacenamiento de lípidos en los adipocitos, la oxidación de los ácidos grasos en los mitocondrios, la señalización ER, la expresión genética dependiente de ácidos grasos, la regulación de la actividad de las enzimas citosólicas, la modulación de la respuesta inflamatoria y la síntesis de leucotrienos. La FABP4 del plasma es segregada por el tejido adiposo de los ratones y la secreción se desregula en la obesidad y el bloqueo de la FABP4 del plasma “in vivo” provocado por anticuerpos mejora la sensibilidad a la insulina.

20 Diversos indicios genéticos en humanos confirman el rol de las FABP4 y FABP5 en las enfermedades metabólicas. Una mutación del promotor de la FABP4 (SNP T-87C) que conduce a una reducción del 50% de la expresión genética se ha asociado a la reducción de enfermedades vasculares (CVD) y del riesgo de diabetes de tipo 2 (T2D) y a la reducción de triglicéridos (TG) en plasma. Dos mutaciones del gen de la FABP5, una en la 5'UTR (rs454550), una en el promotor (nSNP), se han asociado respectivamente a un mayor riesgo (OR 4.24) y a un riesgo reducido (OR 0.48) de T2D. Se ha demostrado además que la proteína FABP4 y los niveles de mRNA en macrófagos de placas ateroscleróticas están asociados a la inestabilidad de las placas y a la muerte CV. Finalmente, en un gran número de publicaciones se describe la asociación entre los niveles de la FABP4 y la FABP5 en plasma y la severidad de las enfermedades metabólicas. Los niveles elevados de la FABP4 en plasma llevan asociados la dislipidemia aterogénica, la función endotelial reducida, el aumento del grosor de los medios íntimos (IM), el síndrome metabólico, la obesidad y la resistencia a la insulina (IR). Los niveles elevados de la FABP5 en plasma están asociados con el síndrome metabólico.

35 Los estudios genéticos y farmacológicos realizados en ratones confirman en gran medida estos indicios observados en humanos. Se ha demostrado que la pérdida de función de las FABP4 y FABP5 mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la glucosa y protege contra la aterosclerosis. Los ratones “knockout” de FABP4 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas presentan una mejora metabólica que se modera con la regulación creciente compensadora de la FABP5 en el tejido adiposo. Los ratones que llevan una delección del gen FABP5 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas (HF) presentan una reducción del peso corporal y una mejor tolerancia a la glucosa y a la insulina. Los ratones doblemente “knockout” de FABP4/FABP5 están muy protegidos contra la hiperglicemia, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. Además, en una base deficiente en ApoE, la delección de la FABP4 y la FABP5 resulta ser una gran protección contra el desarrollo de la aterosclerosis y una longevidad prolongada. En un estudio centrado en ratones ob/ob, un inhibidor específico de la FABP4 (BMS309403) produce la reducción de la glucosa hepática, una mayor absorción de glucosa en la musculatura y tejido adiposo y una reducción de la esteatosis hepática, pero no arroja cambios en el peso corporal ni en el consumo energético. Ha puesto de manifiesto también una disminución de la formación de las placas ateroscleróticas en ratones KO de ApoE. Un inhibidor doble de FABP4/5, el compuesto 3 descrito en J. Lipid Res. 52, 646, 2011, produce en ratones alimentados con una dieta HF la reducción de triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma, pero no mejora la tolerancia a la insulina y a la glucosa. En la patente US 2012/0122837 se describen derivados de quinolina sustituidos como inhibidores de las FABP.

50 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso de obtención de dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, la obesidad, la lipodistrofia, por ejemplo la lipodistrofia genética y la iatrogénica, el cáncer, las enfermedades oculares sustentadas por la proliferación endotelial y la angiogénesis, por ejemplo la degeneración macular y la retinopatía, las enfermedades pulmonares, por ejemplo el asma, la displasia broncopulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, por ejemplo la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad renal poliquística, la nefritis tubulointerstitial crónica inducida por fármacos o por toxinas, las enfermedades inflamatorias crónicas e inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, la obesidad, la lipodistrofia, por

- ejemplo la lipodistrofia genética y la iatrogénica, el cáncer, las enfermedades oculares sustentadas por la proliferación endotelial y la angiogénesis, por ejemplo la degeneración macular y la retinopatía, las enfermedades pulmonares, por ejemplo el asma, la displasia broncopulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, por ejemplo la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad renal poliquística, la nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o por toxinas, las enfermedades inflamatorias crónicas e inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.
- Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las FABP 4 y/o 5, más en particular inhibidores dobles de las FABP 4 y 5. Algunos compuestos de la fórmula (I) de la presente invención son también inhibidores selectivos de las FABP 4 y/o 5 comparadas con las FABP 3 y/o 1.
- El término "alcoxi" indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi grupo incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Los grupos alcoxi especiales incluyen al metoxi, etoxi e isopropoxi. Un grupo alcoxi más especial es el metoxi.
- El término "alcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de alcoxialcoxi incluyen al metoxietoxi.
- El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen al metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, metoxidimetiletilo, metoximetilpentanilo, metoximetilpropanilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxialquilo especiales incluyen al metoximetilo y 2-metoxi-1,1-dimetiletilo.
- El término "alcoxicarbonilo" indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen los grupos, en los que R' es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Los restos alcoxicarbonilo especiales incluyen los restos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un resto tert-butoxi.
- El término "alcoxicarbonilalquilo" indica un resto alquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxicarbonilo. Un alcoxicarbonilo especial es el 2-tert-butoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etilo.
- El término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, etilpropilo y dimetilpropilo. Los grupos alquilo especiales incluyen al metilo y etilpropilo.
- El término "alquilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un resto alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo. Un grupo alquilcarbonilo especial es un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo.
- El término "alquilocicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto alquilo. Los ejemplos de alquilocicloalquilo incluyen al metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-ciclopentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Los grupos alquilocicloalquilo especiales incluyen al metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.
- El término "alquilocicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo, en la que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto alquilocicloalquilo. Los ejemplos de alquilocicloalquilalquilo incluyen al metil-ciclopropilmetilo, dimetil-ciclopropilmetilo, metil-ciclopropil-etilo, dimetil-ciclopropil-etilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutil-etilo, dimetil-ciclobutil-etilo, metil-ciclopentilmetilo, dimetil-ciclopentilmetilo, metil-ciclopentil-etilo, dimetil-ciclopentil-etilo, metil-ciclohexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexil-etilo, dimetil-ciclohexil-etilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptil-etilo, dimetil-cicloheptil-etilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclooctil-etilo y dimetil-ciclooctil-etilo.
- El término "alquilsulfonilo" indica un grupo de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un resto alquilo. Los ejemplos de restos alquilsulfonilo incluyen a los grupos de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y tert-butilo. Un ejemplo especial es un grupo de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo.
- El término "alquilsulfonilalquilo" indica un resto alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilsulfonilo. Un ejemplo especial de alquilsulfonilalquilo es el metilsulfonilmetilo.
- El término "alquilsulfonilamino" indica un grupo de la fórmula $-NH-S(O)_2-R'$, en la que R' es un resto alquilo. Los ejemplos de alquilsulfonilamino incluyen al metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, iso-butilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino y tert-butilsulfonilamino.

El término “amino” indica un grupo -NH_2 .

El término “aminocarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-NH_2 .

- 5 El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un resto arilo especial es el fenilo.

El término “carbonilo” indica un resto -C(O)- .

- 10 El término “cicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R' , en la que R' es un resto cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen al ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi especial es el ciclopentiloxi.

- 15 El término “cicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxialquilo incluyen al ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

- 20 El término “cicloalquilo” indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, en especial un resto hidrocarburo saturado monovalente monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico indica que está formado por dos carbociclos saturados, que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo. Otros grupos cicloalquilo son el ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 25 El término “cicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen al ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

- 30 El término “cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

- 35 El término “cicloalquilsulfonilamino” indica un grupo de la fórmula $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R'}$, en la que: R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilsulfonilamino incluyen al ciclopropilsulfonilamino, ciclobutanilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino o ciclohexilsulfonilamino.

- 40 El término “haloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen al fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletexi, trifluordimetiletexi y pentafluoretexi. Los grupos haloalcoxi especiales son el trifluormetoxi, trifluoretexi y trifluormetiletexi.

- 45 El término “haloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen al fluormetoximetilo, difluormetoximetilo, trifluormetoximetilo, fluoretoximetilo, difluoretoximetilo, trifluoretoximetilo, fluormetoxietilo, difluormetoxietilo, trifluormetoxietilo, fluoretoxietilo, difluoretoxietilo, trifluoretoxietilo, fluormetoxipropilo, difluormetoxipropilo, trifluormetoxipropilo, fluoretoxipropilo, difluoretoxipropilo y trifluoretoxipropilo. Un grupo haloalcoxialquilo particular es el 2,2-difluoretoxietilo.

- 50 El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo y pentafluoretilo. Los grupos haloalquilo especiales son el trifluormetilo y trifluoretilo.

- 55 Los términos “halógeno” y “halo” son emplean aquí indistintamente e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos especiales son el cloro y el flúor. El halógeno más especial es el flúor.

- 60 El término “heteroarilo” indica un sistema de anillo heterocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 5 a 12 átomos en el anillo, que incluyen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Los restos heteroarilo espe-

ciales son el furanilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo e isoxazolilo.

En el caso de R¹, un heteroarilo especial es el furanilo.

En el caso de R³, los heteroarilos especial son el tienilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo e isoxazolilo. Son también heteroarilo especiales el oxazolilo, indolilo, piridinonilo y indazolilo.

El término "heterocicloalcoxi" indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un resto heterocicloalquilo. Son R' especiales el tetrahidrofuranilo y tetrahidro-2H-piranilo. Otro R' especial es el tetrahidrofuranilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, de 4 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico indica que está formado por dos ciclos, que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el 4,5-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo[3.2.1]-octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]-nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Son ejemplos especiales de grupos heterocicloalquilo el azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo y tetra-hidropiranilo. Otros ejemplos especiales de grupos hetero-cicloalquilo son el tetrahidrofuranilo y el piperidinilo.

El término "heterocicloalquilalcoxi" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto heterocicloalquilo. Particular ejemplo de heterocicloalquilalcoxi es tetrahidrofuranilmetilo.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "hidroxialcoxi" indica un resto alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialcoxi incluyen al hidroxietoxi, hidroxipropoxi, hidroximetilpropoxi y dihidroxipropoxi. Un ejemplo particular de grupo hidroxialcoxi es el hidroxietoxi.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Son ejemplos especiales el hidroximetilo y el hidroxietilo.

El término "carboxi" indica un resto COOH.

El término "carboxialquilo" indica un resto alquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo carboxi. Un grupo carboxialquilo especial es el 1-carboxi-1-metil-etilo.

El término "oxo" indica un grupo =O.

El término "sulfonilo" indica un grupo -S(O)₂-.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la iso-propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tri-propilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico. Son también sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) las sales sódicas y potásicas.

Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” indican que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometoilo y ésteres de pivaloiloximetilo.

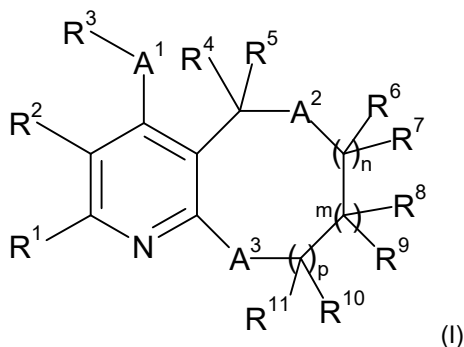
El término “grupo protector” (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio funcional reactivo no protegido, en el sentido que se asocia convencionalmente con este término en química orgánica sintética. Una vez finalizada la reacción pueden eliminarse los grupos protectores. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son el tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores especiales son el tert-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo protector más especial es el tert-butoxicarbonilo (Boc).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables o, en particular, los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y sus sales farmacéuticamente aceptables, más en especial los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R¹ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalcoxialquilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi sustituido, cicloalcoxialquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y alcoxialquilo y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halo-alquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R² es -COOH, tetrazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, [1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido-4-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, 5-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilisoxazol-3-ol-4-ilo, furazan-3-ol-4-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-cicloalquilsulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-cicloalquil-sulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-alquilisotiazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilisotiazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1,4-dihidrotetrazol-5-on-1-ilo, tetrazol-5-il-carbamoilo, tetrazol-5-carbonilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-dion-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 2,4-dihidro-[1,2,4]-triazol-3-on-5-sulfanilo, [1,2,4]triazol-3-sulfanilo, [1,2,4]triazol-3-sulfinilo, [1,2,4]triazol-3-sulfonilo, 4-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 5-alquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 5-cicloalquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 4-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dialquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4-cicloalquil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-3-on-5-ilo, tiazolidina-2,4-dion-5-ilo, oxazolidina-2,4-dion-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(E)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(Z)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 5-metil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5,5-dialquil-4-hidroxifuran-2-

on-3-ilo, 5-ciclo-alquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5,5-dicicloalquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 3-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-dion-4-ilo o 3-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona-4-amino;

R^3 es fenilo, fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dicho fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxi, alcoxialquilo, amino y amino sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

A^1 es un enlace o $CR^{12}R^{13}$;

A^2 es $-CR^{14}R^{15}$ -, $-NR^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ - o $-S(O)_2$ -;

A^3 es $-CR^{17}R^{18}$ -, $-C(O)NR^{19}$ -, $-NR^{19}$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ - o $-S(O)_2$ -;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{18} se eligen con independencia entre H, halógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi y haloalquilo;

R^{12} y R^{13} se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo;

R^{16} y R^{19} se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y alquilcarbonilo;

n, m y p se eligen con independencia entre cero y 1;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilalquilo, carbonilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, amino o amino sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxycarbonilo y alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

Son otra forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxialquilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, amino o amino sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo, haloalquilo y alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

Una forma de ejecución particular de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalcoxi o amino sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por un alquilo o alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o amino sustituido, dicho cicloalquilo sustituido está sustituido por un alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo.

Otra forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo sustituido, tetrahidrofuraniloxi, piperidinilo o amino sustituido, dichos ciclopentilo sustituido y tetrahidrofuranilo sustituido están sustituidos por un alquilo o alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o amino sustituido, dicho ciclopentilo sustituido está sustituido por un alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es $-COOH$, tetrazol-5-ilo o [1,3,4]oxadiazol-2-ión-5-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es tetrazol-5-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es fenilo, fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dicho fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo y amino sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre

alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo.

5 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es fenilo, fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialcoxi y alcoxi.

10 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es fenilo, fenilo sustituido o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno y alquilo.

15 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es fenilo, fenilo sustituido, pirazolilo sustituido o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido, pirazolilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno y alquilo.

20 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es pirazolilo sustituido o piridinilo sustituido, dichos pirazolilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por un alquilo.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es piridinilo sustituido por un alquilo o halógeno.

25 Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es piridinilo sustituido por un alquilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es un enlace.

30 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es $-CR^{14}R^{15}-$, $-NR^{16}-$, $-O-$ o $-S-$.

35 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es $-CR^{14}R^{15}-$, $-NR^{16}-$ u $-O-$.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es $-CR^{14}R^{15}-$.

40 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^3 es $-CR^{17}R^{18}-$, $-C(O)NR^{19}-$ o $-NR^{19}-$.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^3 es $-CR^{17}R^{18}-$ o $-NR^{19}-$.

45 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^3 es $-CR^{17}R^{18}-$.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es el número 1.

50 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que p es cero.

55 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 y R^5 son H.

60 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 y R^7 son H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^8 y R^9 son H.

65 Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{10} y R^{11} son H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁴ es H, halógeno, alquilo, alcoxi o haloalquilo.

5 Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁵ es H, halógeno o alquilo.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁴ y R¹⁵ se eligen con independencia entre H, halógeno y alquilo.

10 Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁷ y R¹⁸ se eligen con independencia entre H y alquilo.

Son una forma más particular de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁷ y R¹⁸ son H.

15 Son también una forma especial de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁶ es haloalquilo o alquilcarbonilo.

20 Son también una forma especial de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁹ es alquilo o alquilcarbonilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁶ y R¹⁷ son halógeno.

25 Los ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

ácido 2-isopropil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 8-acetil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 8-etil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 4-(3-clorofenil)-2-ciclohexil-8-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

30 ácido 2-ciclohexil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 2-ciclopentil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 2-ciclopentil-8-etil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 2-ciclopentil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;

ácido 2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;

35 ácido 6-etil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;

ácido 2-isopropil-6,6-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;

ácido 2-ciclopentil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;

ácido 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carboxílico;

40 ácido 2-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;

ácido 6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 2-(dietilamino)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carboxílico;

ácido 6-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;

ácido 2-(dietilamino)-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;

45 ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;

ácido 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico;

ácido 2-(dietilamino)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico;

ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;

5-(6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tionea;

50 6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

N,N-dietil-6-metil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-amina;

4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluor-metil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

N,N-dietil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-amina;

6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

55 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

N,N-dietil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;

4-(3-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

4-(3-clorofenil)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;

4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

60 4-(4-fluorfenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

4-(4-fluorfenil)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina;

4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

4-(5-clorotiofen-2-il)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;

4-(5-clorotiofen-1-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

65 N,N-dietil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;

5-metil-3-(2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)isoxazol;

- N,N-dietil-4-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(piperidin-1-il)-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 N,N-dietil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 5 4-(5-metilfuran-2-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 N,N-dietil-4-(5-metilfuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 10 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 15 N,N-dietil-4-(4-metiltiazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-metil-5-(2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)tiazol;
 N,N-dietil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina-2-amina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 20 dietil-[4-pirimidin-5-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il]-amina;
 N,N-dietil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 N,N-dietil-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-2-amina;
 2-propil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 25 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-piridin-4-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 30 5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-1-etilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 1-(4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-di-hidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona;
 2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 40 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 45 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5-(2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 50 2-ciclohexil-4-(pirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(pirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(piridazin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 55 2-ciclopentil-4-(6-metilpiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-isopropil-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(pirimidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(2-(2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)fenoksi)etanol;
 60 2-ciclopentil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-isopropil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-isopropilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 65 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

- 2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclohexil-6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclohexil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 5 2-ciclopentil-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclopentil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 4-(2-ciclohexil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol;
 4-(2-ciclohexil-6-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 10 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(2,2,2-trifluor-etil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina;
 2-ciclopentil-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclopentil-6-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-tert-pentil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 15 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 20 2-tert-butil-4-(3-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3,3-difluorciclobutil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 25 2-tert-butil-4-(4-fluor-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)oxazol;
 2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(3-ciclopopil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 30 4-(2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-2-metiloxazol;
 2-tert-butil-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(2-butil-1H-imidazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 2-furan-2-il-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-sec-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3-fluorfenil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-sec-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 Los ejemplos también especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:
 4-fenil-2-(R)-tetrahydro-furan-2-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(S)-tetrahydro-furan-2-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (R)-4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 45 (S)-4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 (S)-4-fenil-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 (R)-4-fenil-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 2-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 50 2-((S)-2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-((R)-2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-metoxifenil)-2-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-metoxi-fenil)-2-((S)-2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-metoxi-fenil)-2-((R)-2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 55 4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-[(2S)-2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-[(2R)-2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-clorofenil)-2-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-cloro-fenil)-2-((S)-2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 60 4-(3-cloro-fenil)-2-((R)-2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metilciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metilciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-metilciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-(1-metilciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2(1H)-ona;
 65 4-(3-cloro-fenil)-2-(1-metil-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclohexil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

- 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoximetil-ciclopentil)-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-fluorpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5 4-(1H-indol-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etilpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 3-(2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-2-metil-fenol;
 4-(2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-2-metil-oxazol;
 10 4-(1H-indazol-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(trifluormetil)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 15 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(4-fluorfenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 20 4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-cloro-fenil)-2-(1-metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3-(metoximetil)pentan-3-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3-(metoximetil)pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 25 2-ciclopentil-4-(2-etilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-N-metilpiridina-2-amina;
 2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(trifluormetil)-piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metilpentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etilpiridin-4-il)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 30 2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoxi)-piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-metoxiciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (1-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 40 (1-(4-(3-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-(4-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (S)-2-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 2,2,2-trifluoracetato de (S)-4-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-c]azepin-9(6H)-ona;
 45 2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tert-pentil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,6-dimetil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 50 6,6-difluor-2-(1-metoximetil-ciclohexil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 55 2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 60 6,6-dimetil-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 65 (R)-6,6-difluor-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-6,6-difluor-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

- (R)-6,6-dimetil-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(S)-6,6-dimetil-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
5 2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
10 2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
15 (R)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(S)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(R)-6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(S)-6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(R)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
20 (S)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
4-(3-clorofenil)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
25 2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-(3-metoxifenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(metilsulfonilmetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(R)-4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(S)-4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
30 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(1-(etoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
35 (R)-4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
(S)-4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-(3,3-difluorciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
40 2-(3,3-difluorciclobutil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-sec-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
2-tert-butil-6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
45 2-tert-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina;
2-tert-butil-8,8-dimetil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-tert-butil-7,7-dimetil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina;
2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
50 2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina;
2-(perfluoretil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
55 2,4-bis(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-isopropoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-etoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
(S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo;
60 (R)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo;
2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-etoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-(2-metoxietoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
65 4-fenil-2-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
2-(3-fluorpropoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

2-(2,2-difluoretotoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5 (S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-metoxietotoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-fluorfenil)-2-(2-metoxietotoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(3,5-difluorfenil)-2-(2-metoxietotoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 10 (S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(3,5-difluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-fluorfenil)-2-(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-fluorfenil)-2-(2-metoxietotoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 15 2-(3-fluorpropoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 ácido 2-(1-metilciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1-metilciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 20 ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclohexil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclohexil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 25 ácido 2-ciclopentil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6-pentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-metil-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)propanoato de tert-
 butilo;
 ácido 2-metil-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)-propanoico;
 30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:
 6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(3-clorofenil)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 35 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 40 2-ciclopentil-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos también especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:
 2-((R)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 45 2-(1-metilciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (R)-6,6-dimetil-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo;
 50 ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son objeto de la invención los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita.

55 La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas generales siguientes. Los expertos ya conocen los procesos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, dichos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos
 60 de los expertos, p.ej. cromatografía quiral o cristalización. En el caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros, estos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse por métodos aquí descritos o por métodos que los expertos ya conocen, p.ej. cromatografía quiral o cristalización. En el caso de que uno de los materiales de partida o compuestos de la fórmula (I) contengan uno o más grupos funcionales que no sean estables o que sean reactivos en las condiciones de uno o varios pasos de la reacción, se podrán introducir
 65 grupos protectores apropiados antes de aplicar el paso crítico, dicha introducción se realiza con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica. Tales grupos protectores pueden eliminarse en un paso posterior de la síntesis aplicando

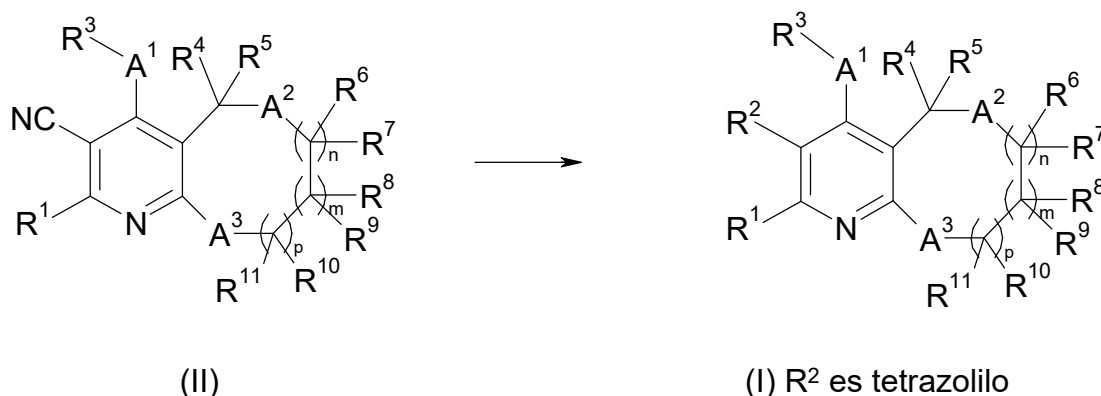
para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos.

Abreviaturas

5 En el texto presente se emplean las abreviaturas siguientes.
 d = días, DCM = diclorometano, DMA = N,N-di-metil-acetamida, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, EtOAc = acetato de etilo, ESP = ionización de electrospray, iones positivos, ESN = ionización de electrospray, iones negativos, EtOH = etanol, h = horas, HCl = ácido clorhídrico, MeOH = metanol, min = minutos, NaOH = hidróxido sódico, Na₂SO₄ = sulfato sódico, OTf = CF₃-SO₂-O-, THF = tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que: R² es 5-tetrazolilo, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 1.

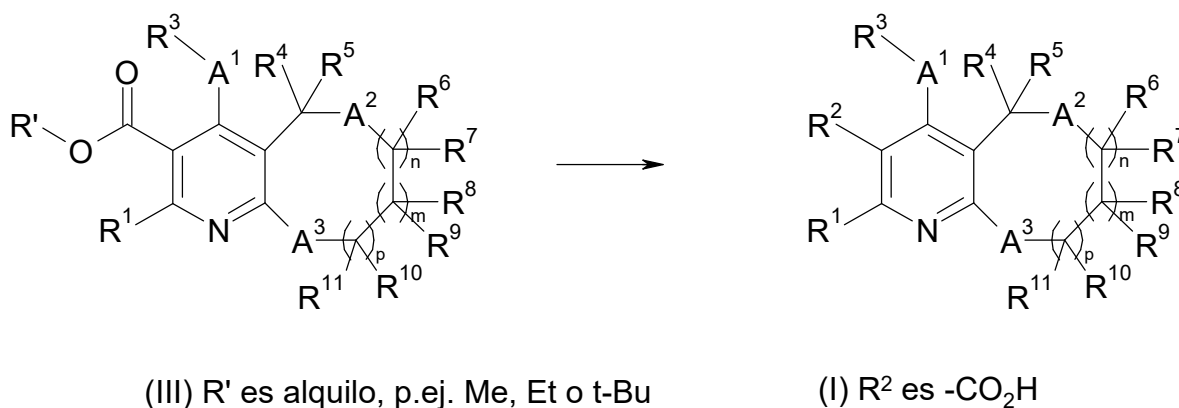
15 Esquema 1



20 Los derivados nitrilo de la fórmula (II) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que: R² es 5-tetrazolilo, por reacción con reactivos azida M-N₃, en los que M significa sodio, trialquil-estaño o trialquilsililo, opcionalmente en presencia de aditivos del tipo sales de cinc u óxido de dibutil-estaño. Las condiciones típicas incluyen azida sódica en presencia de cloruro de cinc en un disolvente, por ejemplo DMF, a temperatura elevada; azida de trimetil-estaño, en un disolvente de tipo xileno, a temperatura elevada; o trimetilsilil-azida, en presencia de óxido de dibutil-estaño, en un disolvente de tipo dioxano, a temperatura elevada.

25 Los compuestos de la fórmula (I), en la que: R² es -COOH, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 2.

Esquema 2



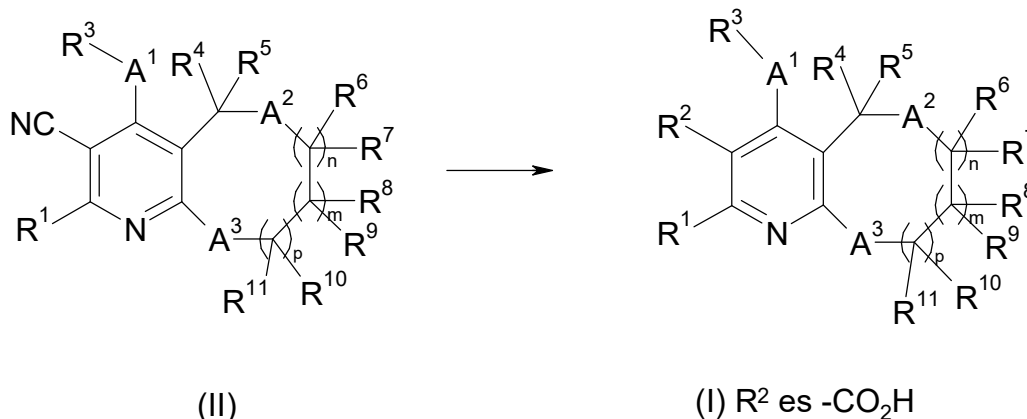
30 Los derivados éster de la fórmula (III) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que: R² es -COOH, por reacción con un hidróxido metálico, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, en mezclas de disolventes que contengan DMSO-agua, etanol-agua, THF-metanol-agua o metanol-agua, a temperatura elevada. Como alternativa, la eliminación del éster puede realizarse por reacción con un nucleófilo, por ejemplo yoduro de litio en piridina, a temperatura elevadas. Los derivados éster de la fórmula (III), en la que: R' es tert-butilo, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que: R² es -COOH, por reacción con un ácido, por ejemplo HCl, en un disolvente

35

de tipo dioxano; o con TFA en un disolvente de tipo DCM. Otros métodos de eliminación se encontrarán en la bibliografía técnica.

5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I), en la que: R^2 es $-\text{COOH}$, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 3.

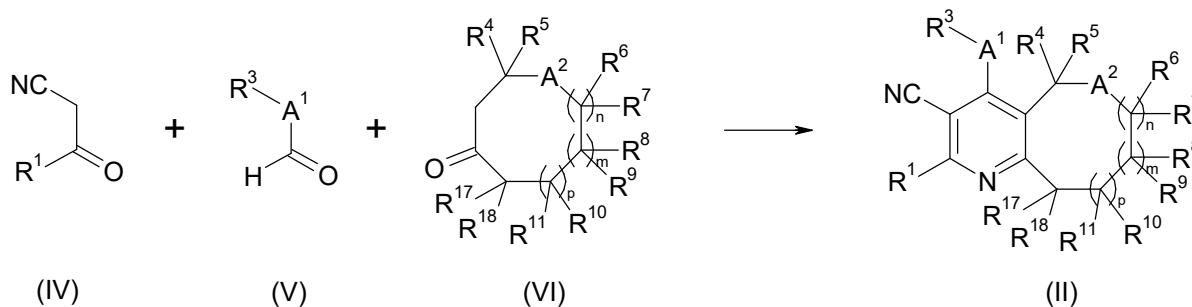
Esquema 3



10 Los derivados nitrilo de la fórmula (II) pueden tratarse con un ácido acuoso, por ejemplo HCl; o como alternativa con una base acuosa, por ejemplo el hidróxido potásico, a temperatura elevada, formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que: R^2 es $-\text{COOH}$. Los nitrilos de la fórmula (II) pueden convertirse también en compuestos de la fórmula (I), en la que: R^2 es $-\text{COOH}$, por transformación en el iminoéter correspondiente por adición de soluciones alcohólicas de ácidos del tipo HCl, HBr o similares, a varias temperaturas, comprendidas con preferencia entre 0 y 15 100°C, y posterior hidrólisis del iminoéter para formar el éster correspondiente e hidrólisis del éster del modo descrito antes.

20 Los compuestos intermedios nitrilo de la fórmula (II) en la que: A^3 es $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$ pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 4.

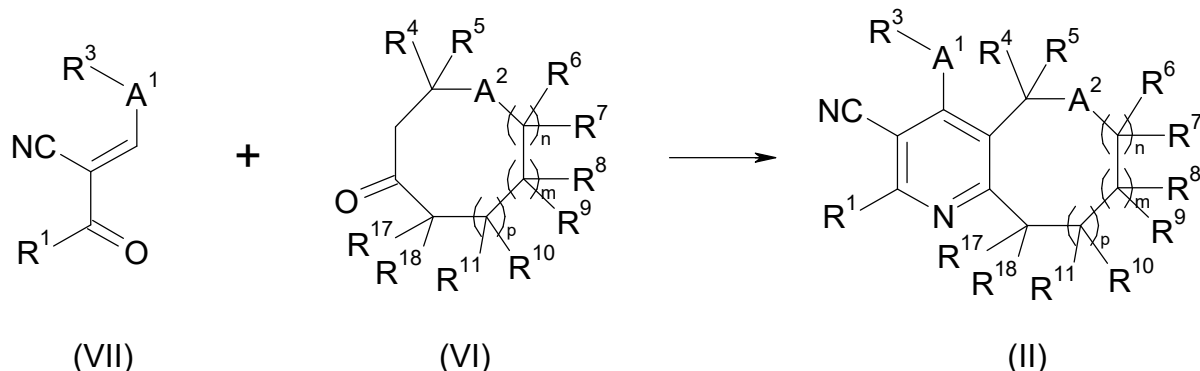
Esquema 4



25 La reacción de cuatro componentes: los β -cetonitrilos apropiados (IV), aldehídos (V), cetonas cíclicas de la fórmula (VI) y acetato amónico en un disolvente inerte del tipo tolueno, a temperatura elevada, opcionalmente con eliminación del agua, permite obtener los compuestos dihidropiridina que pueden oxidarse a derivados de la fórmula (II) empleando agentes oxidantes, tales como el nitrato cérico-amónico.

30 Una obtención alternativa de compuestos intermedios de la fórmula (II), en la que: A^3 es $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$, se ilustra en el esquema 5.

Esquema 5

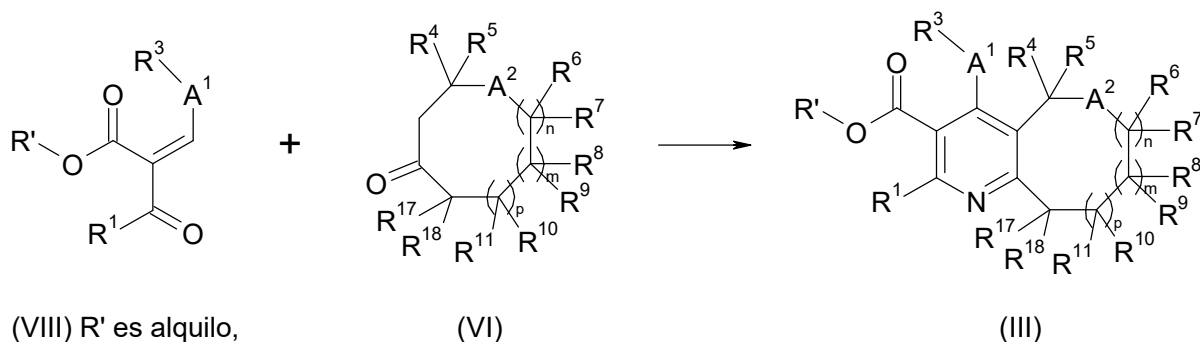


5 Por reacción de tres componentes: cetonitrilos α,β -insaturados (VII), cetonas cíclicas de la fórmula (VI) y acetato amónico a temperatura elevada en atmósfera de aire se generan los compuestos intermedios de la fórmula (II). Los compuestos de la fórmula (VII) pueden obtenerse por condensación de Knoevenagel empleando β -cetonitrilos (IV) y aldehídos (V) apropiados. Las condiciones típicas para esta transformación incluyen la reacción de compuestos de la fórmula (IV) y de la fórmula (V) en un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol o metanol, opcionalmente en presencia de L-prolina, a temperatura ambiente; o la reacción de compuestos de la fórmula (IV) y de la (V) en presencia de una amina, por ejemplo piperidina, en tolueno como disolvente, a la temperatura de reflujo, opcionalmente con eliminación del agua.

10 Los compuestos intermedios éster de la fórmula (III) en la que: A^3 es $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$ y R' es alquilo, por ejemplo metilo, etilo o tert-butilo, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 6.

15

Esquema 6



(VIII) R' es alquilo, p.ej. Me, Et o t-Bu

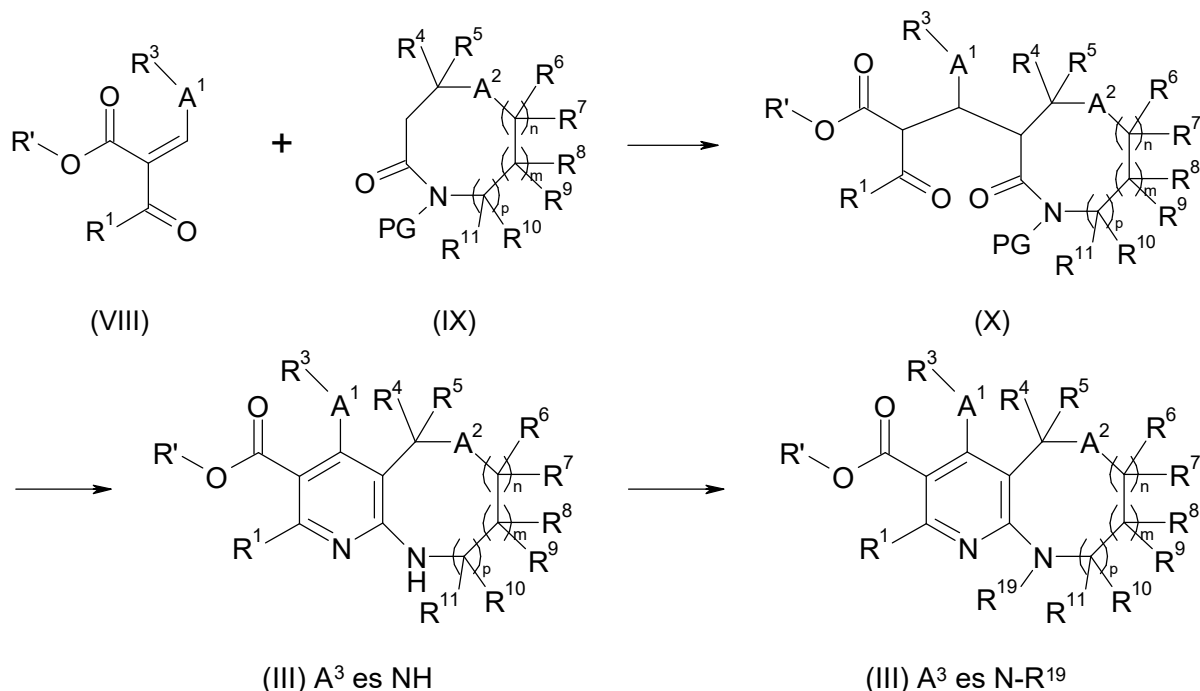
20 Por adición de Michael de derivados enolato de cetonas cíclicas de la fórmula (VI) con cetoésteres α,β -insaturados (VIII) y posterior reacción con acetato amónico y oxidación se obtienen los compuestos intermedios éster de la fórmula (III). La formación de enolatos a partir de cetonas de la fórmula (VI) puede realizarse con bases, por ejemplo LDA, LiHMDS y NaHMDS, en un disolvente inerte por ejemplo THF, a baja temperatura. Por ciclación de los aductos de Michael resultantes con acetato amónico en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol, a temperatura elevada permite obtener las dihidropiridinas, que pueden oxidarse para generar los derivados de la fórmula (III) empleando agentes oxidantes, tales como la DDQ.

25

Los compuestos intermedios éter de la fórmula (III), en la que: A^3 es N-R^{19} y R' es alquilo por ejemplo metilo, etilo o tert-butilo pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 7.

30

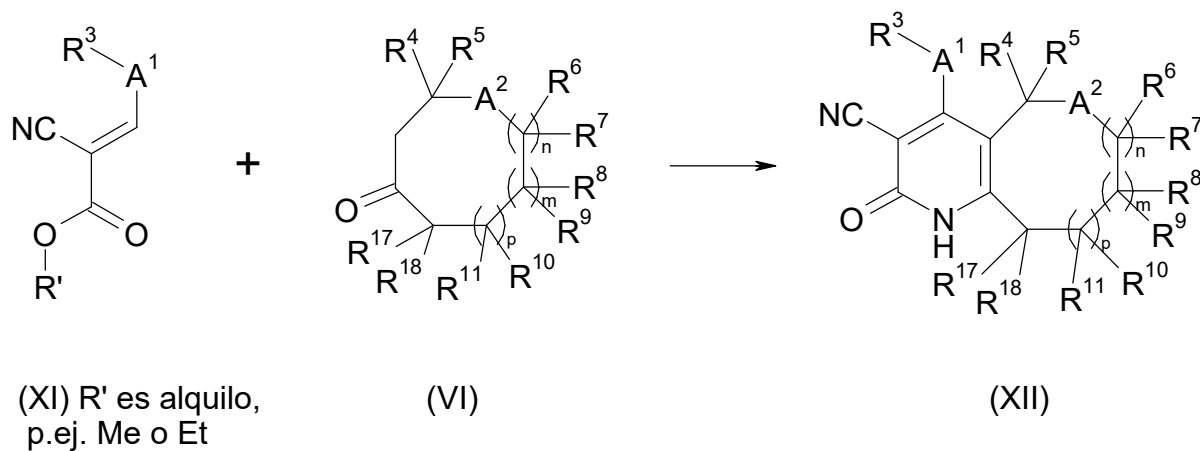
Esquema 7



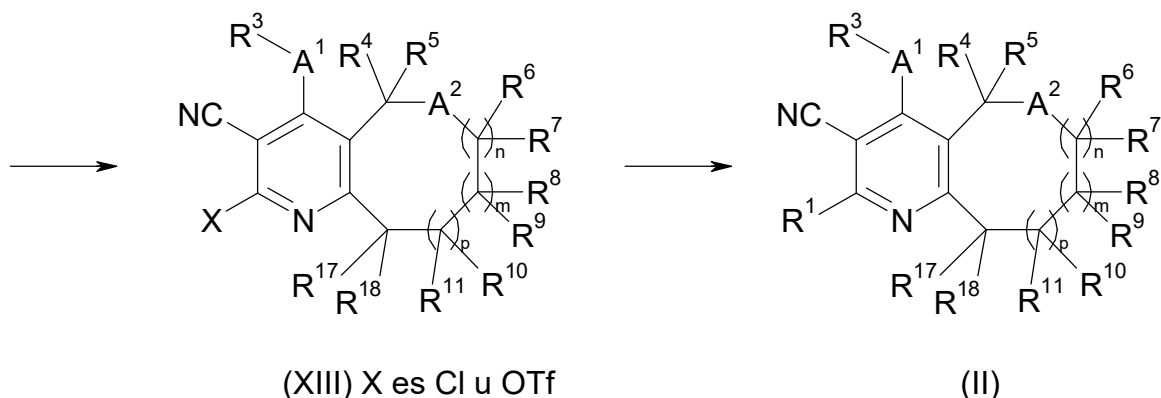
5 Por adición de Michael de los enolatos derivados de las lactamas de la fórmula (IX) con cetoésteres α,β -insaturados (VIII) se generan los compuestos de la fórmula (X). La formación del enolato puede llevarse a cabo por reacción de las lactamas de la fórmula (IX) con una base, por ejemplo LDA, LiHMDS o NaHMDS, en un disolvente por ejemplo THF, a baja temperatura. La conversión de los compuestos de la fórmula (X) en los compuestos de la fórmula (III), en la que: A³ es NH, requiere una reacción por pasos con pentacloruro de fósforo, acetato amónico y acetato de cobre (I). Los derivados de la fórmula (III), en la que: A³ es NH pueden transformarse en compuestos de la fórmula (III), en la que: A³ es N-R¹⁹ y R¹⁹ significa alquilo, cicloalquilo y haloalquilo, por reacción con un reactivo R¹⁹-X apropiado, en el que X es Br o I, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico. De manera similar, los compuestos de la fórmula (III), en la que: A³ es N-R¹⁹ y R¹⁹ significa alquilcarbonilo, pueden obtenerse por reacción con un anhídrido de ácido carboxílico adecuado en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina.

15 Como alternativa a las obtenciones descritas en los esquemas 4 y 5, los compuestos intermedios nitrilo de la fórmula (II), en la que: A³ es -CR¹⁷R¹⁸-, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 8.

Esquema 8



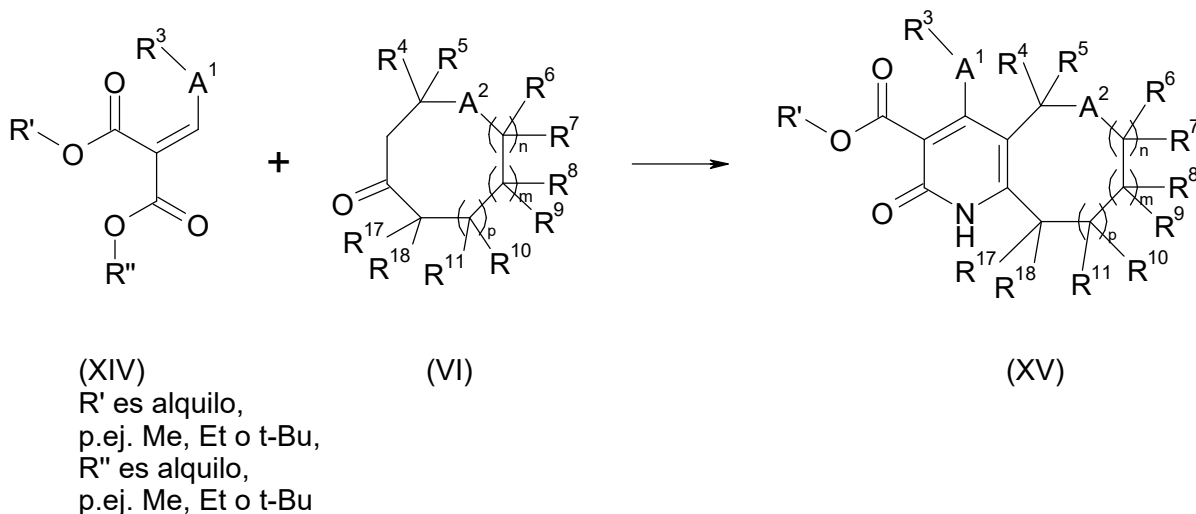
20

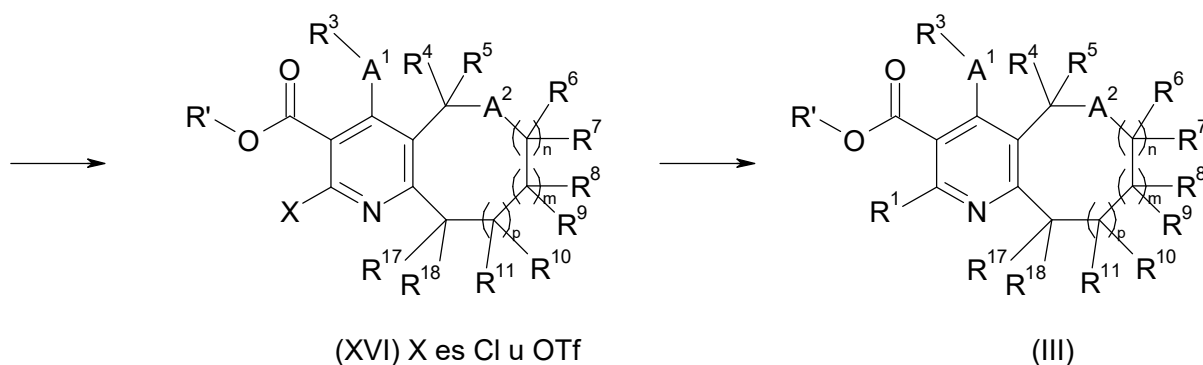


Por reacción de ester-nitrilos α,β -insaturados (XI) con cetonas de la fórmula (VI) y acetato amónico a temperatura elevada en atmósfera de aire se obtienen los compuestos de la fórmula (XII). Los ester-nitrilos α,β -insaturados (XI) pueden obtenerse por condensación de Knoevenagel empleando cianoacetatos de alquilo y aldehídos (V). Las condiciones típicas para esta transformación incluyen la reacción de los dos componentes en un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol o metanol, a temperatura ambiente; o la reacción de los dos componentes en presencia de una amina, por ejemplo piperidina, en tolueno como disolvente a la temperatura de reflujo, opcionalmente con eliminación del agua. Los compuestos de la fórmula (XII) pueden transformarse en derivados de la fórmula (II) en 2 pasos. Por reacción de los compuestos de la fórmula (XII) con oxicluro de fósforo se generan las piridinas de la fórmula (XIII), en la que X es Cl. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (XII) pueden hacerse reaccionar con N-fenilbis(trifluormetananosulfonimida) en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, formándose los derivados de la fórmula (XIII), en la que X es OTf. Los compuestos de la fórmula (XIII), en la que X es Cl u OTf, pueden hacerse reaccionar con alcoholes en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, generándose los compuestos de la fórmula (II), en la que R^1 significa alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi. Los compuestos de la fórmula (XIII), en la que X es Cl u OTf, pueden hacerse reaccionar también con aminas o amidas, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, carbonato potásico o hidruro sódico, formándose los compuestos de la fórmula (II), en la que R^1 significa heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido.

Como alternativa a las obtenciones descritas en los esquemas 6 y 7, los compuestos intermedios éster de la fórmula (III), en la que: A^3 es $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$ y R^1 es alquilo, por ejemplo metilo, etilo o tert-butilo, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 9.

Esquema 9



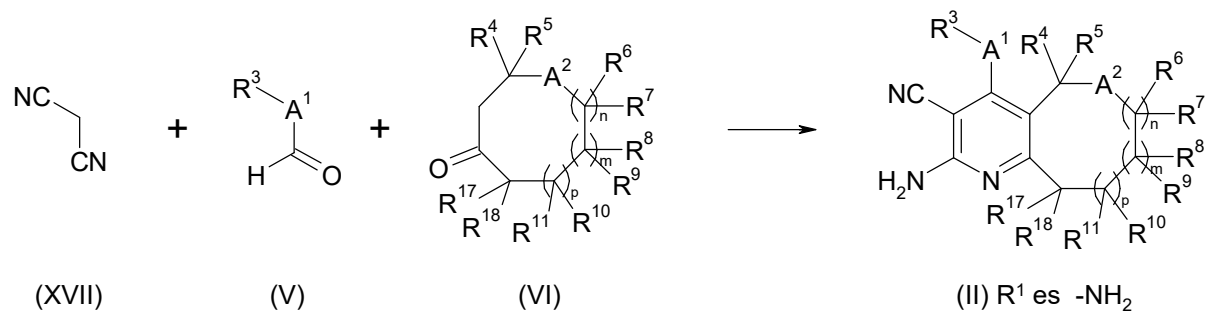


Los derivados piridona de la fórmula (XV) pueden sintetizarse a partir de diésteres α,β -insaturados (XIV) y cetonas de la fórmula (VI) en 3 pasos. Los aductos de Michael, que se generan por reacción de enolatos derivados de cetonas de la fórmula (VI) y diésteres α,β -insaturados (XIV), pueden ciclarse con acetato amónico a temperatura elevada. Por la oxidación final empleando un agente oxidante, por ejemplo FeCl_3 en ácido propiónico a reflujo, se forman las piridinas de la fórmula (XV). Los compuestos de la fórmula (XV) pueden transformarse en derivados de la fórmula (III) en 2 pasos. Por reacción de compuestos de la fórmula (XV) con oxiclورو de fósforo se generan las piridinas de la fórmula (XVI), en la que X es Cl.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (XV) pueden reaccionar con N-fenilbis(trifluormetano-sulfonimida) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, generándose los derivados de la fórmula (XVI), en la que X es OTf. Los compuestos de la fórmula (XVI), en la que X es Cl u OTf pueden reaccionar con alcoholes en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, formándose los compuestos de la fórmula (III), en la que R^1 significa alcoxi, halo-alcoxi, cicloalcoxi o halocicloalcoxi. Los compuestos de la fórmula (XVI), en la que X es Cl u OTf, pueden reaccionar también con aminas o amidas, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, carbonato potásico o hidruro sódico, generándose los compuestos de la fórmula (III), en la que R^1 significa heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido.

Los compuestos intermedios nitrilo de la fórmula (II), en la que A^3 es $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$ y R^2 es $-\text{NH}_2$, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 10.

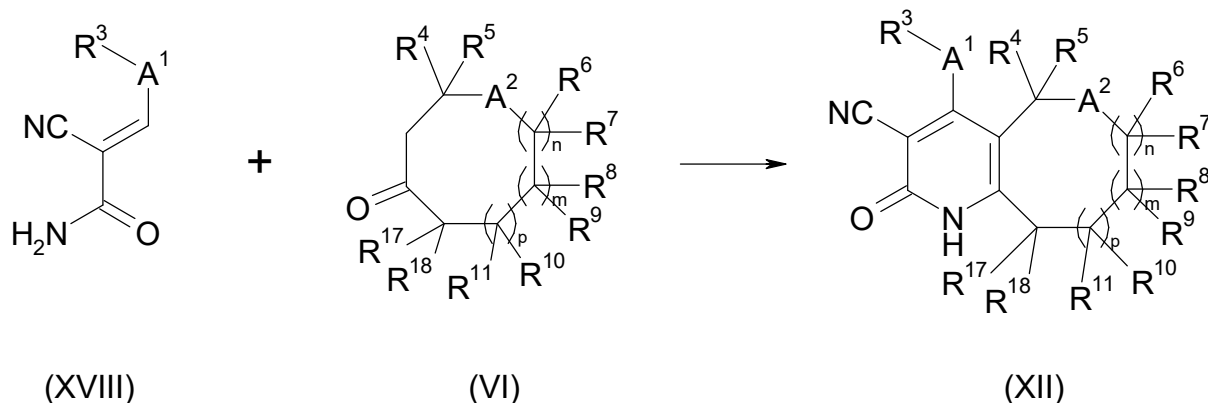
Esquema 10



Por esta reacción de cuatro componentes: malononitrilo (XVII) con aldehídos (V) apropiados, cetonas cíclicas de la fórmula (VI) y acetato amónico, en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, a temperatura elevada se obtienen los compuestos de la fórmula (II), en la que R^2 es $-\text{NH}_2$.

Como alternativa a la obtención descrita en el esquema 8, los compuestos intermedios de la fórmula (XII) en la que A^3 es $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$ pueden obtenerse también del modo descrito en el esquema 11.

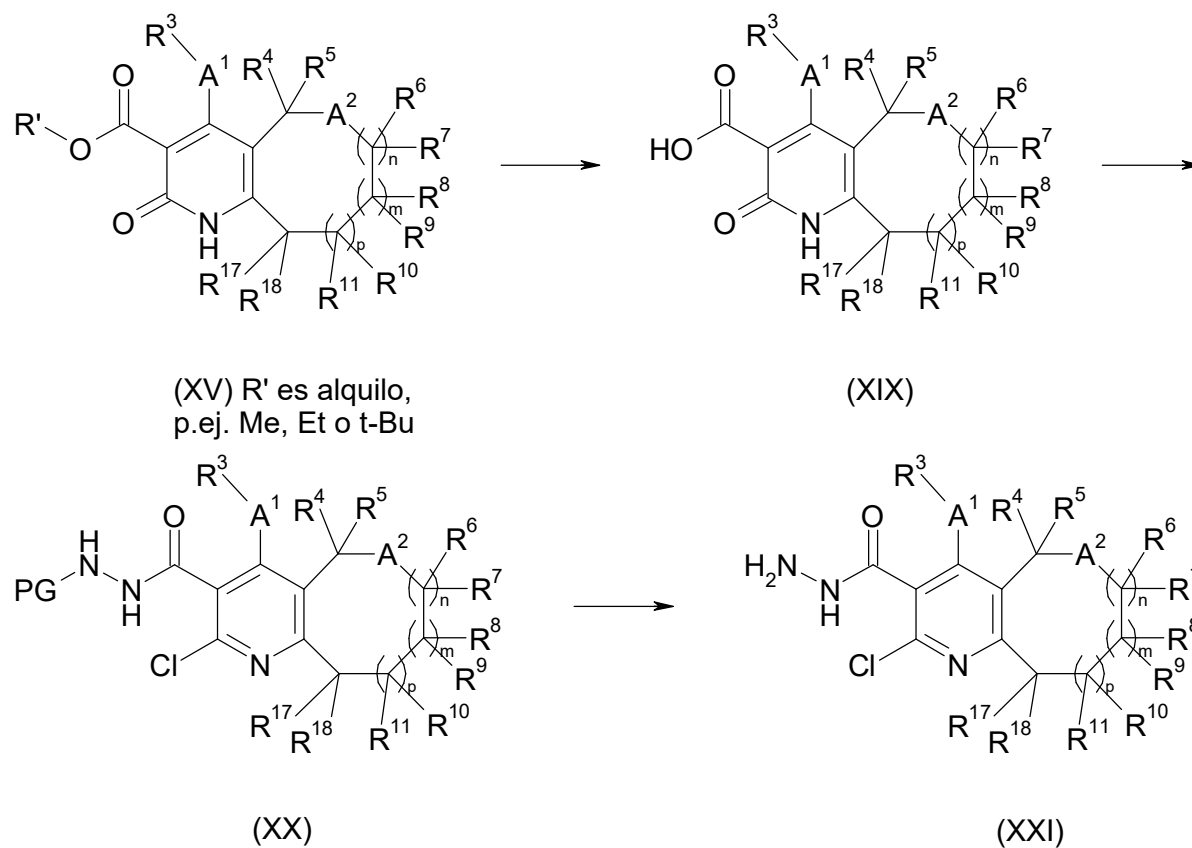
Esquema 11

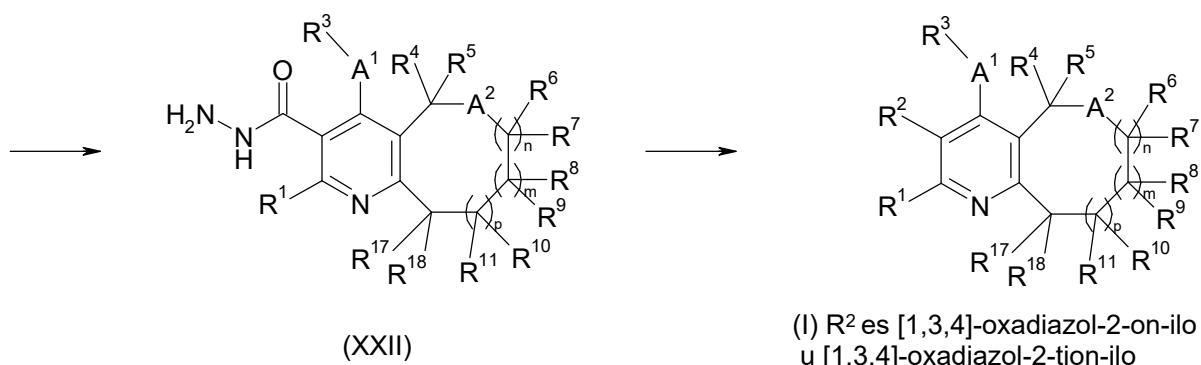


5 Las nitrilo-amidas α,β -insaturadas (XVIII) pueden reaccionar con cetonas de la fórmula (VI) en presencia de tert-butóxido potásico en un disolvente aprótico polar, por ejemplo DMSO, a temperatura ambiente en atmósfera de aire o atmósfera de oxígeno (R. Jain y col., *Tetrahedron Lett.* **36**, 3307, 1995), para generar los compuestos de la fórmula (XII).

10 Los compuestos de la fórmula (I), en la que: A^3 es $-CR^{17}R^{18}-$ y R^2 es [1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o [1,3,4]-oxadi-azol-2-tion-ilo pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 12.

Esquema 12

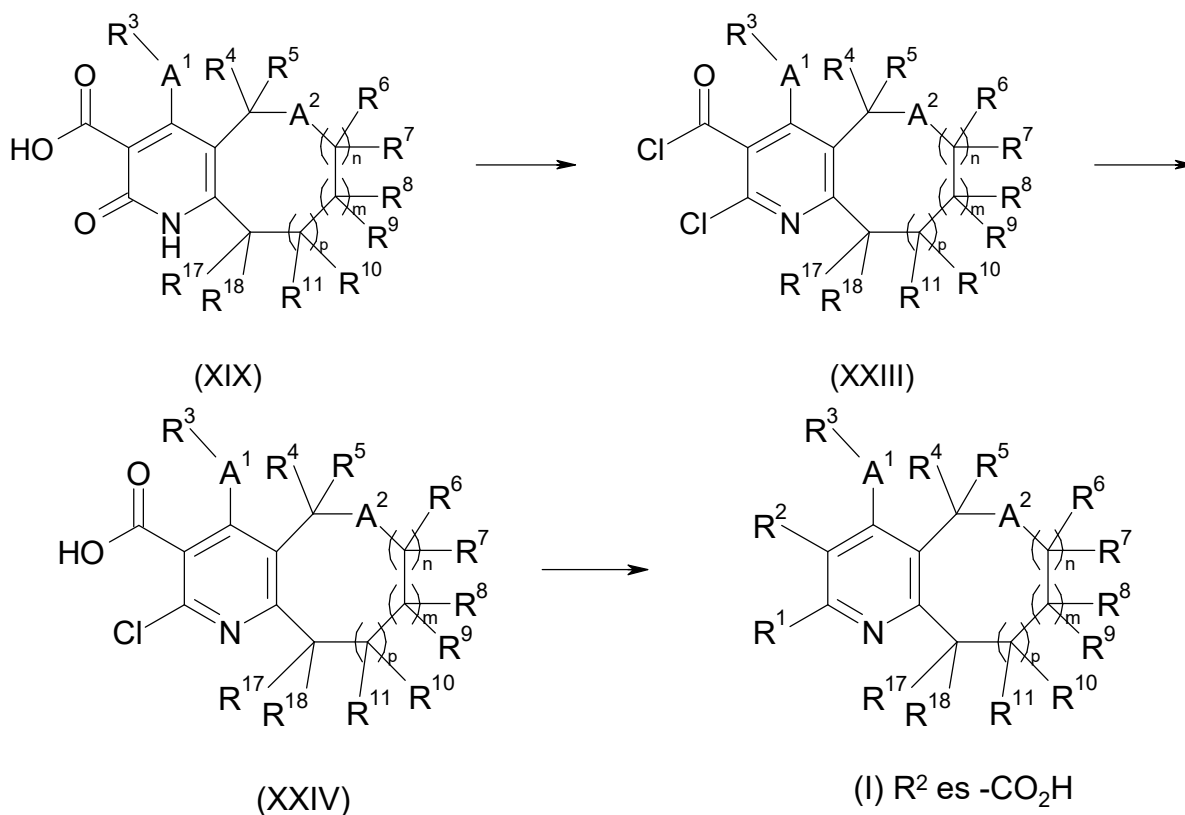




5 Los derivados de la fórmula (XV) pueden hacerse reaccionar con hidróxido de litio, sodio o potasio, en un disolvente por ejemplo metanol o etanol, a temperatura elevadas, generándose los ácidos carboxílicos de la fórmula (XIX). Para transformar los compuestos de la fórmula (XIX) en derivados de la fórmula (XX), en la que PG es un grupo protector, se podrán hacer reaccionar en primer lugar con el dicloruro del ácido fenilfosfónico y después con hidrazina adecuadamente protegida. Si PG significa un grupo 9-fluorenilmetoxi-carbonilo (Fmoc) y como sustituyentes R¹ se introducen aminas secundarias cíclicas o acíclicas, la eliminación del grupo protector y el desplazamiento nucleófilo puede realizarse por pasos a través de los compuestos de la fórmula (XXI) o en un paso, formándose los compuestos de la fórmula (XXII). Los compuestos de la fórmula (XXII) pueden reaccionar con el N,N'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en presencia de una base, por ejemplo trietilamina y en un disolvente, por ejemplo THF, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es [1,3,4]-oxadiazol-2-on-ilo o [1,3,4]-oxadiazol-2-tion-ilo.

15 Los compuestos de la fórmula (I) en la que A³ es -CR¹⁷R¹⁸- y R² es -COOH, pueden obtenerse también del modo descrito en el esquema 13.

Esquema 13

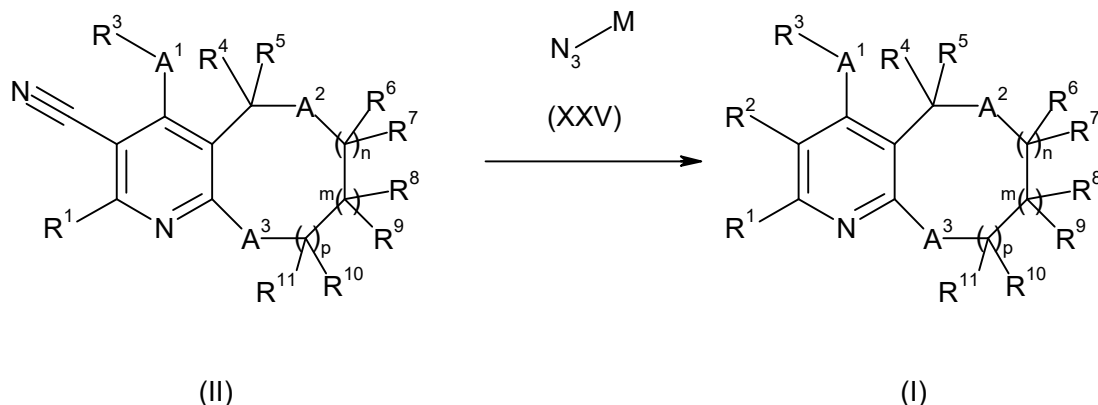


20 Por reacción de los derivados de la fórmula (XIX) con el dicloruro del ácido fenilfosfónico a temperatura elevada se generan los compuestos intermedios dicloro de la fórmula (XXIII). Los derivados de la fórmula (XXIV) pueden obtenerse por hidrólisis del resto cloruro de ácido de (XXIII) para generar un ácido carboxílico con agua en un co-disolvente, por ejemplo THF, a temperatura ambiente o temperatura elevada. Los derivados de la fórmula (XXIV) pueden hacerse reaccionar con aminas en presencia de cobre en polvo, bromuro de cobre (I) y carbonato potásico,

25

en un disolvente por ejemplo DMA, a temperatura elevada, obteniéndose compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ significa heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o amino sustituido.

5 Es también una forma de ejecución de la presente invención un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I), definida previamente, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (XXV), en la que M es sodio, trialquil-estaño, por ejemplo trimetil-estaño, o trialquilsililo, por ejemplo trimetilsililo, opcionalmente en presencia de aditivos, por ejemplo sales de cinc u óxido de dibutil-estaño, en un disolvente, por ejemplo DMF, xileno o dioxano, a temperatura elevada.



10 Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

15 De igual manera es objeto de la presente invención una composición farmacéutica, que contiene un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita y un vehículo terapéuticamente inerte.

20 Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

25 Son enfermedades hepáticas especiales las enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, más en especial la esteatohepatitis no alcohólica.

Son lipodistrofias especiales la lipodistrofia genética y la yatrogénica.

30 Son enfermedades oculares especiales las enfermedades oculares fomentadas por la proliferación endotelial y la angiogénesis, en particular la degeneración macular y la retinopatía.

Son enfermedades pulmonares especiales el asma, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

35 Son enfermedades renales crónicas especiales la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad renal poliquística y la nefritis tubulointerstitial crónica inducida por los fármacos o por las toxinas.

40 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

45 La presente invención se refiere en particular al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

50 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

Es una forma de ejecución especial de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

Es otra forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

La presente invención se refiere en especial al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

Son también una forma de ejecución de la invención los compuestos para el uso en un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Son otro objeto de la invención los compuestos para el uso en un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Son también una forma de ejecución de la invención los compuestos para el uso en un método para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Son también una forma de ejecución de la invención los compuestos para el uso en un método para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos aquí descritos.

Procedimientos de ensayo

Se analiza la actividad de los compuestos contra la FABP4 humana (huFABP4) y/o la FABP5 humana (huFABP5) en ensayos de transferencia energética de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) del terbio (Tb), en los que se hace el seguimiento de la unión directa del ácido graso marcado con Bodipy sobre las proteínas FABP marcadas con His6 (la huFABP4 se expresa en el laboratorio en *E. coli* y se purifica, la huFABP5 se adquiere a la empresa Cayman Chemical Co., nº de cat. 10010364), unidas al anticuerpo anti-marcador His6 marcado con terbio. Los resultados (lecturas) del ensayo reflejan la transferencia de energía, una vez realizada la unión del ligando con la proteína FABP, desde la molécula del dador terbio hacia el resto Bodipy del aceptor. La concentración final de ligando (125 nM) se aproxima al valor Kd de cada proteína.

Las soluciones patrón de los compuestos (1,8 mM) en DMSO se diluyen en serie por 3 para formar diez concentraciones con DMSO del 100 % (concentración final de compuesto: de 50 μ M a 0,003 μ M). Se pipetea sucesivamente 1 μ l de estas soluciones del compuesto y 1 μ l de ácido graso marcado con Bodipy 4,5 μ M en DMSO 100% (Bodipy FL C11, nº de cat. D3862, Invitrogen) en los hoyos de placas de polipropileno negro de 384 hoyos (Thermo Matrix, nº de cat. 4344). Después se añaden las proteínas FABP4 o FABP5 (28 μ l de proteína 64 nM en Tris 25 mM de pH 7,5, 0,4 mg/ml de γ -globulina, DTT 1 mM, 0,012% de NP40, concentración final de la proteína: 50 nM). Los materiales en blanco (control) del ensayo contienen ligando, pero no proteína. Los controles neutros contienen ligando, pero

ES 2 596 243 T3

no compuesto. Una vez añadido el reactivo de detección (anti-cuerpo antiHis6 de Tb, Columbia Biosciences, TB-110, 6 µl de una solución 24 nM del anticuerpo en Tris 25 mM de pH 7,5, 0,4 mg/ml de γ-globulina, concentración final del anticuerpo anti-His6 de Tb: 4 nM), se centrifugan las placas a 1000 rpm durante un minuto. Después de la incubación a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos, se leen las placas con un lector Envision (Perkin Elmer, longitud de onda de extinción: 340 nm, de emisión: 490 nm y 520 nm, lapso temporal: 100 µs; marco temporal: 200 µs, 50 flashes).

Las condiciones finales del ensayo son: proteína FABP 50 nM, ácido graso marcado con Bodipy 125 nM, 0,009% (vol./vol.) de NP40, 5,5% (vol./vol.) de DMSO en un volumen final total del ensayo de 36 µl. El ensayo se realiza por triplicado.

La proporción relativa de unidades de fluorescencia (RFU) (520 nm * 10000/488 nm) se emplea para calcular la inhibición porcentual: $100 - (\text{relación de RFU entre compuesto y material en blanco} / \text{control neutro} - \text{blanco}) * 100$. Después se ajustan estos valores de inhibición porcentual a curvas de dosis-respuesta aplicando un modelo lógico de 4 parámetros (modelo Hill sigmoidal de dosis-respuesta). Los valores IC₅₀ reflejan las concentraciones compuesto asociadas a una inhibición del 50% de la actividad de la proteína comparada con la inhibición causada por los controles neutros.

ej.	IC50 h-fabp4-ecoli-r, µM	IC50 h-fabp5-ecoli-r, µM	ej.	IC50 h-fabp4-ecoli-r, µM	IC50 h-fabp5-ecoli-r, µM
1	0,23	10,98	166	0,01	0,04
2	2,06		167	0,02	0,04
3	0,06	0,95	168	0,02	0,05
4	0,42	1,36	169	0,24	0,26
5	0,07	0,75	170	0,01	0,05
6	0,22	0,73	171	0,01	0,25
7	0,01	0,61	172	0,01	0,06
8	0,03	1,38	173	0,09	1,96
9	0,11	33,73	174	0,02	0,14
10	0,33	8,68	175	0,15	2,19
11	0,96		176	0,05	0,09
12	0,3	12,09	177	0,03	0,66
13	9,96	13,82	178	0,02	0,28
14	0,26	6,13	179	0,05	0,36
15	0,23	10,14	180	3,44	20,61
16	0,32		181	0,04	0,1
17	0,16	6,01	182	0,07	1,35
18	0,28	12,24	183	4,15	23,2
19	0,05	2,25	184	0,01	0,1
20	0,42	6,52	185	0,11	0,87
21	2,97	26,94	186	0,01	0,11
22	3,95		187	0,02	0,12
23	0,33	1,83	188	0,02	0,1
24	0,02	0,07	189	0,02	0,12
25	0,06	0,19	190	0,02	0,11
26	0,01	0,13	191	0,09	4,19
27	0,11	0,17	192	0,02	0,19
28	0,02	0,12	193	0,01	0,1
29	0,04	0,27	194	0,02	0,04
30	0,03	0,38	195	0,11	1,29
31	0,02	0,19	196	0,05	0,64
32	0,04	0,25	197	0,02	0,77
33	0,02	0,23	198	1,04	16,16
34	0,32	1,04	199	0,08	3,08
35	0,04	0,13	200	0,02	0,04
36	0,42	11,1	201	0,02	0,06
37	0,02	0,25	202	0,03	0,21
38	0,01	0,26	203	0,04	0,27
39	0,08	0,38	204	0,02	0,12
40	0,04	0,57	205	0,05	0,06
41	4,63	7,94	206	0,02	0,05
42	1,46	10,96	207	0,02	0,03
43	0,17	0,82	208	0,02	0,04
44	0,05	0,42	209	0,02	0,06

ES 2 596 243 T3

ej.	IC50 h-fabp4-ecoli-r, μ M	IC50 h-fabp5-ecoli-r, μ M	ej.	IC50 h-fabp4-ecoli-r, μ M	IC50 h-fabp5-ecoli-r, μ M
45	0,03	0,31	210	5,96	24,15
46	0,52	2,01	211	3,56	49,02
47	0,13	0,86	212	28,08	>50
48	3,33	4,34	213	0,08	2,29
49	1,19	3,21	214	0,03	0,14
50	0,07	0,28	215	0,03	0,48
51	0,18	0,43	216	0,02	0,18
52	0,25	2,16	217	0,03	1,01
53	0,09	1,51	218	0,02	1,13
54	4,17	10,34	219	0,04	0,26
55	0,05	1,09	220	0,02	0,44
56	0,04	0,24	221	0,09	0,29
57	0,04	0,12	222	0,02	0,09
58	0,03	0,7	223	0,02	0,09
59	0,07	0,97	224	0,14	7,92
60	0,04	0,77	225	0,24	0,98
61	0,14	5,36	226	0,02	0,2
62	0,03	0,13	227	0,02	0,63
63	0,03	0,78	228	0,04	0,22
64	0,23		229	0,05	1,56
65	0,03	3,74	230	0,33	1,04
66	0,04	3,1	231	0,01	0,19
67	0,01	0,52	232	0,01	0,19
68	0,11	1,24	233	0,02	0,28
69	0,02	0,26	234	0,03	0,49
70	0,12	0,63	235	0,02	0,11
71	0,31	10,53	236	0,09	0,32
72	1,41	46,17	237	0,03	1,55
73	3,46		238	0,04	0,9
74	0,15	0,74	239	0,12	0,64
75	0,03	0,2	240	0,04	3,14
76	0,08	1,76	241	0,08	5,84
77	13,01		242	0,03	0,61
78	0,04	1,32	243	0,11	7,11
79	0,18	2,13	244	0,16	0,58
80	0,04	0,22	245	0,1	2,35
81	0,06	1,75	246	0,02	0,15
82	0,004	0,167	247	0,03	0,18
83	0,086	0,18	248	0,03	0,39
84	0,012	0,074	249	0,02	0,75
85	0,024	0,54	250	0,12	1,22
86	0,11	0,38	251	0,05	1,81
87	0,03	0,4	252	0,28	10,78
88	0,14	1,54	253	0,08	0,54
89	16,37	16,43	254	0,58	2,64
90	0,22	21,12	255	0,1	2,92
91	2,9833	7,6219	256	0,08	2,51
92	0,2621	6,5653	257	0,04	1,59
93	0,7122	4,2287	258	0,02	0,47
94	0,026	0,0996	259	0,02	2,66
95	0,9872	3,5918	260	0,02	1,36
96	0,86	4,71	261	0,04	0,49
97	0,28	1,81	262	0,01	1,88
98	0,08	7,53	263	0,05	11,91
99	2,78	11,46	264	0,7	>50
100	0,29	0,97	265	0,02	0,49
101	3,22	16,2	266	0,03	2,68
102	1,06	21,81	267	3,72	>50
103	0,08	0,44	268	0,02	0,14
104	0,04	0,37	269	0,12	1,65
105	0,15	1,6	270	0,77	12,24

ES 2 596 243 T3

ej.	IC50 h-fabp4-ecoli-r, μ M	IC50 h-fabp5-ecoli-r, μ M	ej.	IC50 h-fabp4-ecoli-r, μ M	IC50 h-fabp5-ecoli-r, μ M
106	0,59	1,61	271	3,66	14,62
107	1,29	0,09	272	6,6	32
108	1,8	1,67	273	0,02	1,57
109	0,08	0,37	274	0,17	1,4
110	0,02	0,31	275	0,49	1,31
111	0,69	0,71	276	0,02	0,1
112	0,042	0,726	277	0,2	4,04
113	0,01	0,066	278	0,04	1,46
114	2,097	2,104	279	0,02	0,29
115	0,206	1,097	280	0,02	0,03
116	0,16	0,1	281	0,02	0,05
117	5,03	1,23	282	0,03	0,07
118	0,06	0,2835	283	0,01	0,27
119	0,24	1,49	284	0,03	0,72
120	0,02	0,05	285	0,02	1
121	0,02	0,3	286	2,75	12,4
122	0,19	0,48	287	0,01	0,18
123	0,04	0,37	288	0,02	0,08
124	0,09	2,47	289	0,24	1,31
125	0,77	1,67	290	0,02	0,22
126	0,01	0,07	291	0,02	0,61
127	0,015	0,051	292	0,03	1,04
128	0,046	0,462	293	0,02	0,16
129	0,01	0,13	294	0,02	0,59
130	0,01	0,08	295	2,63	5,53
131	0,03	0,37	296	3,23	8,29
132	0,02	0,05	297	0,03	0,54
133	0,03	0,61	298	0,02	1,22
134	0,0591	2,4221	299	0,13	1,04
135	0,0165	0,3187	300	0,02	0,2
136	0,0979	5,6834	301	0,02	0,4
137	0,043	2,3478	302	0,03	0,73
138	0,02	0,09	303	0,1	1,31
139	0,2	19,85	304	0,04	0,74
140	0,08	9,35	305	0,05	0,51
141	0,17	5,08	306	6,61	8,77
142	0,93	2,46	307	0,14	2,89
143	0,01	0,28	308	0,1	1,18
144	0,77	3,56	309	0,1	2,12
145	0,03	0,57	310	0,08	0,64
146	0,05	0,86	311	0,15	0,83
147	0,04	0,98	312	0,07	0,29
149	0,06	0,86	313	0,03	1,32
150	0,12	6,74	314	0,02	0,46
151	0,17	2,58	315	0,02	0,39
152	0,1	1,68	316	0,02	0,76
153	0,09	1,04	317	0,1	0,51
154	0,01	0,09	318	0,03	0,24
155	0,02	0,14	319	0,03	0,18
156	0,02	0,06	320	0,03	0,65
157	0,02	0,17	321	0,01	0,07
158	0,01	0,09	322	0,85	1,06
159	0,01	0,2	323	0,02	0,14
160	0,04	0,16	324	1,61	3,9
161	0,02	0,17	325	0,14	4,91
162	0,02	0,13	326	0,02	0,02
163	0,02	0,13	327	0,22	2,47
164	0,02	0,09	328	0,02	1,36
165	0,02	0,18			

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores IC_{50} (inhibición de la FABP4) comprendidos entre 0,000001 μM y 1000 μM , los compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000005 μM y 500 μM , los compuestos más especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,00005 μM y 5 μM .

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores IC_{50} (inhibición de la FABP5) comprendidos entre 0,000001 μM y 1000 μM , los compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000005 μM y 500 μM , los compuestos más especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,00005 μM y 50 μM .

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes de tipo 2 (por ejemplo, pero sin limitarse a ellas: la retinopatía diabética, la neuropatía diabética y la nefropatía diabética), las enfermedades de la arteria coronaria, la obesidad y las enfermedades inflamatorias subyacentes, las enfermedades inflamatorias crónicas y las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

La invención se ilustra a continuación con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En el caso de que los ejemplos de obtención den lugar a una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos descritos en la presente o por métodos ya conocidos por los expertos, p.ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

Ejemplos

Todos los compuestos de los ejemplos y los compuestos intermedios se obtienen en atmósfera de argón, a menos que se indique otra cosa.

Método general A: se calienta a 135°C durante 1-4 días una mezcla del éster (compuesto intermedio E) (0,129 mmoles, 1 eq.) e yoduro de litio (10 eq.) en piridina (3 ml). Se elimina la piridina, se diluye el residuo restante con agua y se ajusta el pH a 2-3 por adición de HCl 0,1N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen los extrac-

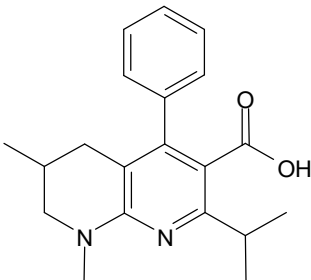
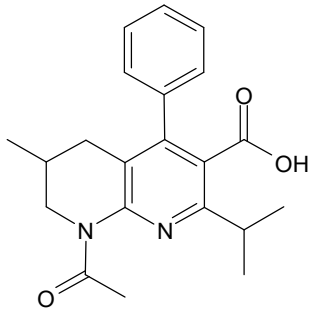
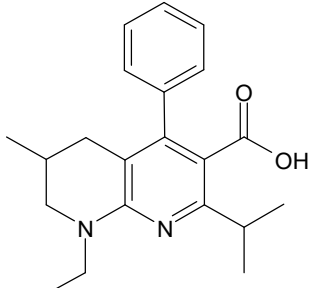
tos, se lavan con agua (acidificada a pH 2-3 con HCl 0,1N) y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna.

5 Método general B: a una solución del éster (compuesto intermedio E) (0,1 mmoles, 1 eq.) en DMSO (3 ml) y agua (0,1 ml) se le añade NaOH (2 eq.) y en un tubo sellado se calienta la mezcla a 100°C durante 1-4 días. Durante este tiempo si fuera necesario se añade una cantidad adicional de NaOH (1 eq.) y agua (0,15 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se ajusta el pH a 2-3 por adición de HCl 0,1N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen los extractos, se lavan con agua (acidificada a pH 2-3 con HCl 0,1N), se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna.

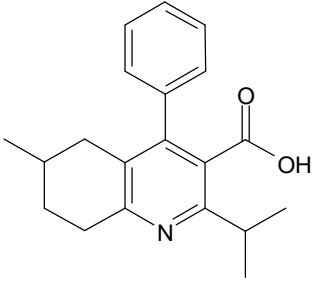
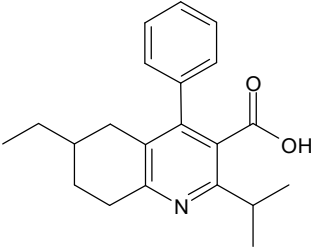
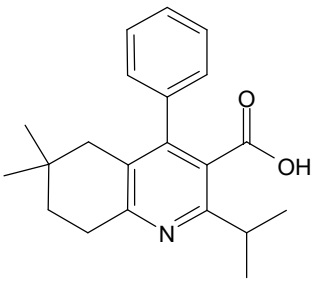
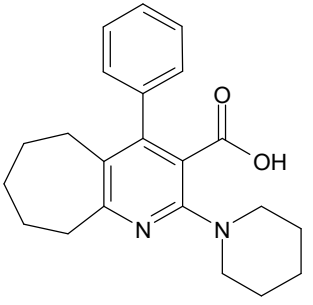
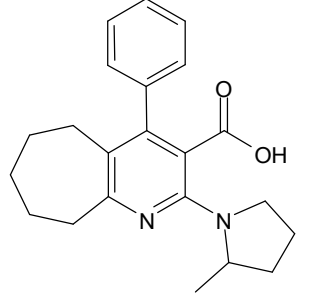
10 Método general C: se calienta a 120°C durante 1-7 días una solución del nitrilo (compuesto intermedio N) (0,336 mmoles, 1 eq.) y azidotrimetilestanano (3 eq.) en xileno (3,5 ml). Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con tolueno caliente y se suspende en una mezcla de acetato de etilo y HCl 0,1N. Se agita vigorosamente la suspensión a temperatura ambiente hasta que se hayan disuelto todos los sólidos. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera (los dos acidificados a pH 1 con HCl), se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna.

20 Si durante el período de calentamiento no se forma ningún precipitado, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y HCl 0,1N. Se agita la mezcla durante 1,5 h, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera (los dos acidificados a pH 1 con HCl), se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna.

25 Método general D: se calienta a reflujo durante 3 días una mezcla del nitrilo (compuesto intermedio N) (2,5 mmoles, 1 eq.), azida sódica (2,2 eq.) y cloruro de cinc (0,5 eq.) en DMF (5 ml). Después de evaporar el disolvente se agita el residuo con EtOAc/agua. Se filtra el precipitado, se agita con HCl 1N/agua y se filtra. Se tritura el sólido resultante con etanol y se purifica por cromatografía de columna.

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
1	ácido 2-isopropil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 325,3	A	E1
2	ácido 8-acetil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 353,3	A	E2
3	ácido 8-etil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 339,3	A	E3

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
4	ácido 4-(3-cloro-fenil)-2-ciclohexil-8-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 399,1	A	E4
5	ácido 2-ciclohexil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 365,2	B	E5
6	ácido 2-ciclopentil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 351,4	A	E6
7	ácido 2-ciclopentil-8-etil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 365,5	A	E7
8	ácido 2-ciclopentil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 351,4	A	E8

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
9	ácido 2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 310,3	A	E9
10	ácido 6-etil-2-iso-propil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 324,2	A	E10
11	ácido 2-isopropil-6,6-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 322,3	A	E11
14	ácido 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 349,4	A	E14
15	ácido 2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 349,4	A	E15

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
16	ácido 6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 349,4	A	E16
17	ácido 2-(diethyl-amino)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 337,5	A	E17
18	ácido 6-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 349,4	A	E18
19	ácido 2-(diethyl-amino)-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 337,5	A	E19
21	ácido 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 321,3	A	E21

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
22	ácido 2-(dietil-amino)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[b]piridina-3-carboxílico		ESN [M-H] ⁻ : 309,4	A	E22
25	6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 375,2	C	N25
26	N,N-dietil-6-metil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 363,4	C	N26
27	4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluor-metil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 429,5	C	N27
28	N,N-dietil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 417,5	C	N28

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
29	6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESN [M-H] ⁻ : 377,5	C	N29
30	4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 373,4	C	N30
31	N,N-dietil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESN [M-H] ⁻ : 361,1	C	N31
32	4-(3-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESN [M-H] ⁻ : 407,6	C	N32
33	4-(3-clorofenil)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-2-amina		ESN [M-H] ⁻ : 395,4	C	N33

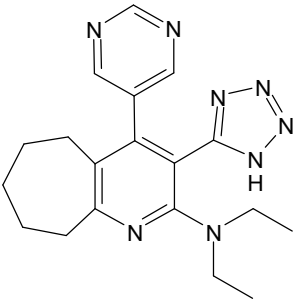
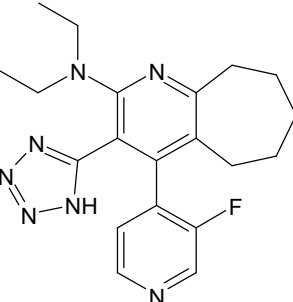
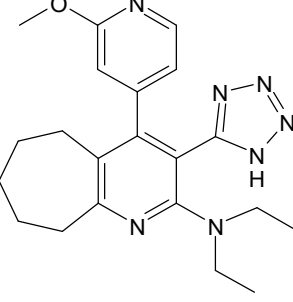
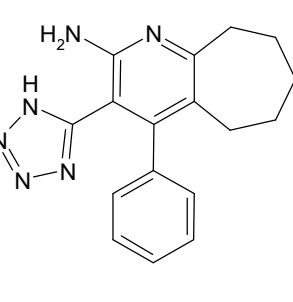
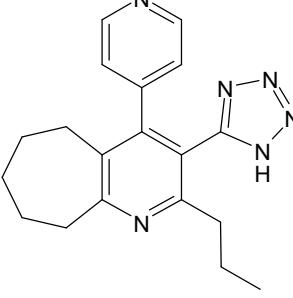
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
34	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESN [M-H] ⁻ : 377,2	C	N34
35	4-(4-fluorfenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESN [M-H] ⁻ : 391,5	C	N35
36	4-(4-fluorfenil)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 379,5	C	N36
38	4-(5-clorotiofen-2-il)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 403,5	C	N38
39	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESN [M-H] ⁻ : 413,5	C	N39

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
40	N,N-dietil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina		ESN [M-H] ⁻ : 365,6	C	N40
41	5-metil-3-(2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)isoxazol		ESP [M+H] ⁺ : 380,5	C	N41
42	N,N-dietil-4-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 368,5	C	N42
44	2-(piperidin-1-il)-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	C	N44
45	N,N-dietil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 364,6	C	N45

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
46	4-(5-metilfuran-2-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 379,4	C	N46
47	N,N-dietil-4-(5-metilfuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 367,5	C	N47
48	4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 393,6	C	N48
49	4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 381,5	C	N49
50	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3-fluor-piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 433,4	C	N50

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
51	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 451,4	C	N51
52	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 451,4	C	N52
53	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4-fluor-piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 433,4	C	N53
54	4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-(4-(trifluor-metil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 483,4	C	N54
55	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 423,5	C	N55

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
56	N,N-dietil-4-(4-metiltiazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 384,4	C	N56
57	4-metil-5-(2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-4-il)tiazol		ESP [M+H] ⁺ : 396,5	C	N57
58	N,N-dietil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexa-hidrocicloocta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 381,5	C	N58
59	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 437,4	C	N59
60	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexa-hidrocicloocta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 393,5	C	N60

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
61	dietil-[4-pirimidin-5-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-2-il]-amina		ESP [M+H] ⁺ : 365,4	C	N61
62	N,N-dietil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 382,5	C	N62
63	N,N-dietil-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 394,5	C	N63
64	4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 307,5	D	N64
65	2-propil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 335,5	C	N65

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
66	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 366,5	C	N66
67	4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 380,5	C	N67
68	2-ciclohexil-4-piridin-4-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 375,5	C	N68
69	4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 394,4	C	N69
70	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 389,5	C	N70

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
71	5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona		ESP [M+H] ⁺ : 391,5	C	N71
72	5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-4-il)-1-etil-piridin-2(1H)-ona		ESP [M+H] ⁺ : 419,5	C	N72
73	5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-4-il)-1-metil-piridin-2(1H)-ona		ESP [M+H] ⁺ : 405,5	C	N73
74	2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 378,5	C	N74
75	2-ciclopentil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 361,5	C	N75

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
76	2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 364,5	C	N76
77	1-(4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H-il)-etanona		ESP [M+H] ⁺ : 409,4	C	N77
78	2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 391,5	C	N78
79	4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	C	N79
80	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 375,5	C	N80

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
81	4-fenil-2-(tetrahydro-furan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,5	C	N81
82	2-ciclopentil-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 391,5	C	N82
83	2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 374,6	C	N83
84	2-ciclopentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 360,6	C	N84
85	4-fenil-2-(tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,5	C	N85

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
86	2-ciclohexil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 393,5	C	N86
87	2-ciclopentil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 379,5	C	N87
88	4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	C	N88
89	2-ciclohexil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 390,5	C	N89
90	5-(2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona		ESP [M+H] ⁺ : 377,5	C	N90

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
91	2-ciclohexil-4-(pirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	C	N91
92	2-ciclopentil-4-(pirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,5	C	N92
93	2-ciclopentil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	C	N93
94	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 419,5	C	N94
95	2-ciclopentil-4-(piridazin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,5	C	N95

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
96	2-ciclopentil-4-(6-metilpiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 375,5	C	N96
97	2-ciclopentil-4-(piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 361,5	C	N97
98	2-isopropil-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 377,5	C	N98
99	2-ciclopentil-4-(pirimidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,6	C	N99
100	2-(2-(2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-4-il)fenoxi)-etanol		ESP [M+H] ⁺ : 420,6	C	N100

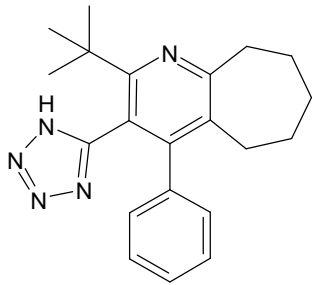
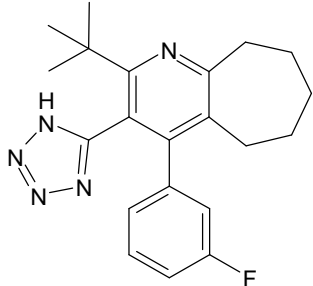
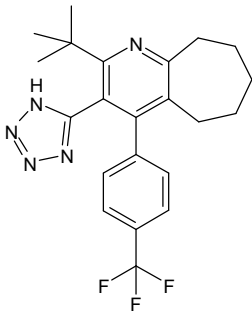
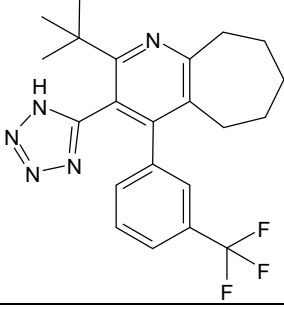
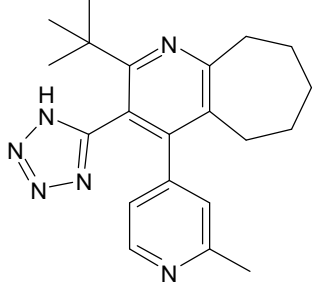
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
101	2-ciclopentil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 404,6	C	N101
102	2-isopropil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 378,6	C	N102
103	4-(2-cloropiridin-4-il)-2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 395,5	C	N103
104	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 435,5	C	N104
105	4-(2-isopropilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 405,6	C	N105

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
106	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 420,5	C	N106
107	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 443,5	C	N107
108	2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 432,5	C	N108
109	2-ciclohexil-6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 378,5	C	N109
110	2-ciclohexil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 389,5	C	N110

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
111	2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 418,5	C	N111
112	2-ciclopentil-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 382,4	C	N112
113	2-ciclopentil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 375,5	C	N113
114	4-(2-ciclohexil-6-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol		ESP [M+H] ⁺ : 447,6	C	N114
115	4-(2-ciclohexil-6-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol		ESP [M+H] ⁺ : 393,6	C	N115

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
116	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 429,5	C	N116
117	2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(2,2,2-trifluoretil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina		ESP [M+H] ⁺ : 429,4	C	N117
118	2-ciclopentil-6,6-dimetil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 389,6	C	N118
119	2-ciclopentil-6-metoxi-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 391,5	C	N119
120	6-metil-4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tert-pentil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 377,6	C	N120

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
121	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 361,6	C	N121
122	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESN [M-H] ⁻ : 373,4	C	N122
123	2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 393,6	C	N123
124	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 345,5	C	N124
125	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 361,5	C	N125

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
126	2-tert-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 348,2	D	N126
127	2-tert-butil-4-(3-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 366,5	C	N127
128	2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 416,5	C	N128
129	2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 416,4	C	N129
130	2-tert-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 363,4	C	N130

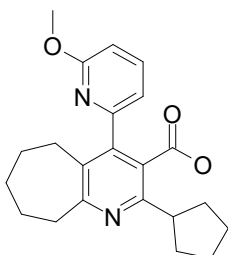
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
131	2-(3,3-difluorciclo-butil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 380,2	C	N131
132	2-tert-butil-4-(4-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 366,5	C	N132
133	4-(2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridin-4-il)oxazol		ESP [M+H] ⁺ : 339,5	C	N133
134	2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 352,5	C	N134
135	2-tert-butil-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 352,5	C	N135

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
136	2-tert-butil-4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 378,6	C	N136
137	4-(2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridin-4-il)-2-metiloxazol		ESP [M+H] ⁺ : 353,5	C	N137
138	2-tert-butil-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESN [M-H] ⁻ : 370,5	C	N138
139	2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 406,2	C	N139
140	2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 339,2	C	N140

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
141	2-tert-butil-4-(2-butil-1H-imidazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 394,6	C	N141
142	2-Furan-2-il-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 358,4	C	N142
143	2-sec-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 348,5	C	N143
144	2-(3-fluorfenil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 386,5	C	N144
145	2-sec-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 363,2	C	N145

Ejemplo 12

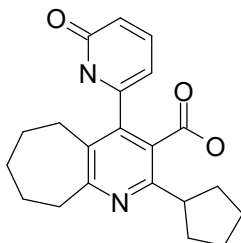
ácido 2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico



- 5 Se mezclan el compuesto intermedio N78 (471 mg) y HCl acuoso del 37 % (2,67 g) con dioxano (20,0 ml) y se agitan a 100°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 => 80:20), obteniéndose el compuesto epigrafiado (47 mg) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESN): m/z = 365,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 13

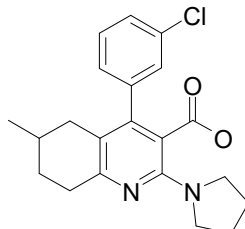
- 10 ácido 2-ciclopentil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico



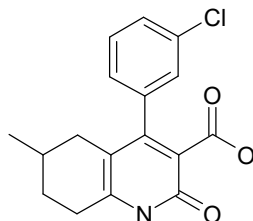
En la síntesis del ejemplo 12 se obtiene también el compuesto epigrafiado (114 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESP): m/z = 353,4 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 20

ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico

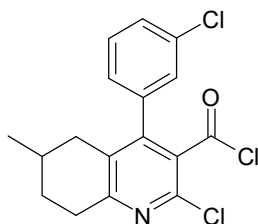


Paso 1: ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxílico



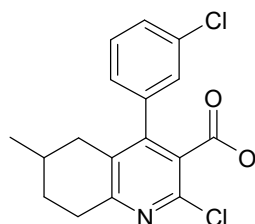
- 20 Se añade a temperatura ambiente una solución de hidróxido de litio (104 mg) en agua (4,0 ml) a una solución del compuesto intermedio P20 (500 mg) en EtOH (9,3 ml) y THF (2,7 ml). Una vez finalizada la adición se agita la solución a 90°C durante 4 h. Se eliminan los disolventes orgánicos con vacío, se diluye el residuo con 15 ml de una solución acuosa 1 M de NaOH y se extrae con diclorometano. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1 M de HCl a pH 1, se extrae con DCM y con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (452 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESP): m/z = 318,1 [M+H]⁺.

Paso 2: cloruro de 2-cloro-4-(3-cloro-fenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonilo



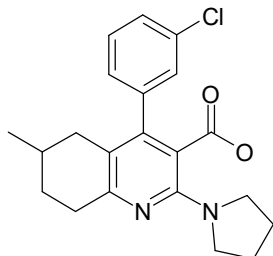
5 Se agita a 135°C durante 3 h una suspensión del producto del paso 1 (440 mg) en dicloruro del ácido fenilfosfónico (863 mg). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con DCM. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 => 90:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (271 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESP): m/z = 356,0 [M+H]⁺.

Paso 3: ácido 2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico



10 Se agita a temperatura ambiente durante 6 días una solución del producto del paso 2 (138 mg) en THF (1 ml) y agua (1,00 ml), a 50°C durante 5 h y a 60°C durante 11 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (10 ml)/una solución acuosa 1 M de NaOH (1 ml) y se extrae con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa a pH 1 con una solución acuosa 2 M de HCl y se extrae de nuevo con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas (EtOAc), se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (114 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESN): m/z = 336,1 [M-H]⁻.

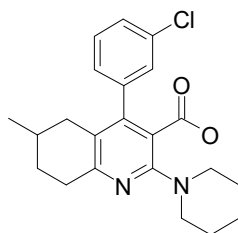
Paso 4: ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico



20 Se agita a 150°C durante 4 h una suspensión del producto del paso 3 (50 mg), carbonato potásico (24,7 mg), polvo de cobre (0,56 mg), bromuro de cobre (I) (1,1 mg) y pirrolidina (18,0 mg) en DMA (0,2 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) y se acidifica a pH 3 con una solución acuosa saturada de ácido cítrico. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, DCM/MeOH = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESN): m/z = 369,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 23

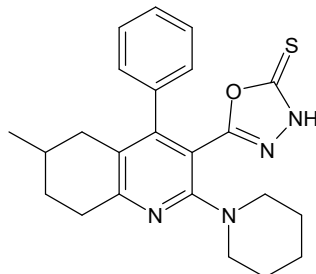
ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico



30 De modo similar al ejemplo 20, paso 4, se convierte el ácido 2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico (ejemplo 20, paso 3) en el compuesto epigrafiado por reacción con piperidina en presencia de carbonato potásico, polvo de cobre, bromuro de cobre (I) y DMA. Sólido blanco mate. EM (ESN): m/z = 383,4 [M-H]⁻.

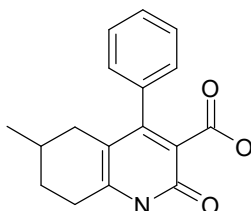
Ejemplo 24

5-(6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-iona



5

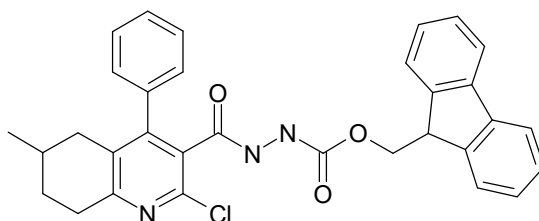
Paso 1: ácido 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,5,6,7,8-hexa-hidro-quinolina-3-carboxílico



10 A una solución del compuesto intermedio P16 (660 mg, 2,12 mmoles) en una mezcla de disolventes de EtOH (6,6 ml), THF (2,64 ml) y agua (6,6 ml) se le añade el hidróxido de litio (152 mg, 6,36 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 d. Se eliminan los disolventes orgánicos y se ajusta el pH de la fase acuosa restante a 14. Se lava la fase acuosa 3 veces con éter de dietilo, se acidifica a pH 1 con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (550 mg). EM (ESP): m/z = 284,2 [M+H]⁺.

15

Paso 2: N'-(2-cloro-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonil)-hidrazinacarboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

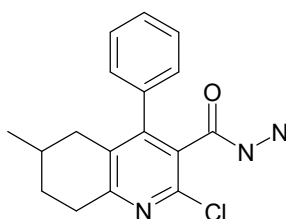


20 En atmósfera de argón se calienta a 135°C durante 6 h una mezcla del ácido 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3-carboxílico (170 mg, 600 μmoles) y dicloruro del ácido fenilfosfónico (351 mg, 253 μl, 1,8 mmoles). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g de gel de sílice, DCM). Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto intermedio deseado: el cloruro de 2-cloro-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonilo, se concentran y se disuelven en DCM (4 ml). Se añade el hidrazinacarboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (183 mg, 720 μmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (308 mg) en forma de sólido blanco. EM (ESP): m/z = 538,4 [M+H]⁺.

25

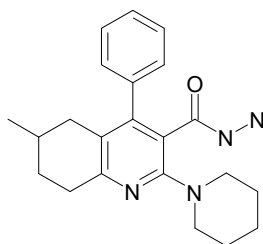
30

Paso 3: hidrazida del ácido 2-cloro-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico



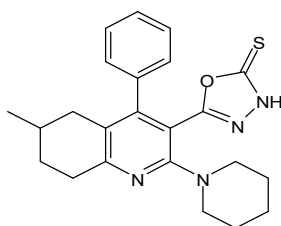
5 A una solución de N'-(2-cloro-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonil)-hidrazinacarboxilato de 9H-fluoren-9-ilmtilo (170 mg, 253 μ moles) en DMF (2,25 ml) se le añade la piperidina (215 mg, 250 μ l, 2,53 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice (20 g de gel de sílice, DCM/EtOAc = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (71 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ESP): $m/z = 316,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Paso 4: hidrazida del ácido 6-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico



15 Se disuelven la hidrazida del ácido 2-cloro-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico (70 mg, 222 μ moles), piperidina (189 mg, 219 μ l, 2,22 mmoles) y trietilamina (67,3 mg, 92,7 μ l, 665 μ moles) en DMF (1 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 24 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice (10 g de gel de sílice, DCM/EtOAc = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (45 mg) en forma de sólido blanco. EM (ESP): $m/z = 365,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

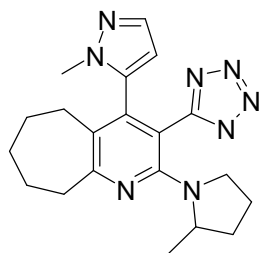
20 Paso 5: 5-(6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona



25 Se disuelven la hidrazida del ácido 6-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico (43 mg, 94,4 μ moles) y el 1,1'-tiocarbonildiimidazol (23,5 mg, 132 μ moles) en THF (1,1 ml). Después se añade la trietilamina (15,3 mg, 21,0 μ l, 151 μ moles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice (5 g de gel de sílice, DCM/ metanol = 95:5). Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto intermedio deseado: la N'-(imidazol-1-carbotioil)-hidrazida del ácido 6-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico, se concentran y se disuelven en THF (1,1 ml). Se añade la trietilamina (15,3 mg, 21,0 μ l, 151 μ moles) y en un tubo sellado se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 d. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice (5 g de gel de sílice, DCM/acetato de etilo = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 mg) en forma de sólido blanco. EM (ESN): $m/z = 405,4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplos 37 y 43

40 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina (racematos diastereoméricos)



5 Aplicando el método general C se convierte el compuesto intermedio N37 en tetrazol. Los dos racematos diastereoméricos (causados por atropisomería) pueden separarse por HPLC preparativa (cromatografía en fase inversa, columna: Gemini Axia C18 5 μ 110A 5 micras 100 x 30 mm, disolvente A: agua + 0,01% ácido fórmico, disolvente B: acetonitrilo, método: gradiente del 30% al 95 % de B).

Isómero que se eluye en primer lugar (ejemplo 37): Sólido amorfo blanco mate. EM (ESP): $m/z = 379,2 [M+H]^+$.

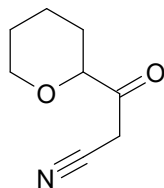
10 Isómero que se eluye en segundo lugar (ejemplo 43): Sólido amorfo incoloro. EM (ESP): $m/z = 379,2 [M+H]^+$.

Síntesis de compuestos intermedios

Compuesto intermedio B79

15

3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)propanonitrilo



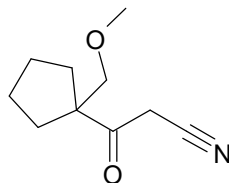
20 A una suspensión de hidruro sódico (al 55 % en aceite mineral, 969 mg) en THF (4,79 ml) se le añade por goteo a 70°C una solución de tetrahydro-2H-pirano-2-carboxilato de metilo (3 g) y acetonitrilo (994 mg) en THF (1,96 ml). Se calienta la mezcla a 75°C y se agita durante 2 h. Se añade EtOAc y se acidifica con HCl 1 M con agitación (reacción exotérmica). Se extrae la mezcla con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna (gradiente de n-heptano/EtOAc de 1:0 => 2:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,42 g) en forma de líquido ligeramente marrón. EM (ESP): $m/z = 152,2 [M+H]^+$.

25

Compuesto intermedio B94

3-1-(metoximetil)ciclopentil)-3-oxopropanonitrilo

30



35 De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B79 se convierte el 1-(metoximetil)ciclopentanocarboxilato de metilo (CAS nº 220875-97-8) en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Líquido ligeramente amarillo. EM (ESN): $m/z = 180,2 [M-H]^-$.

Compuestos intermedios K (por condensación de Knoevenagel)

40 Método general E: se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución del beta-cetoéster o beta-cetonitrilo o malonato de dialquilo (3,5 mmoles, 1 eq.), el aldehído (1,1 eq.), la piperidina (0,15 eq.) y ácido acético (0,15 eq.) en 2-propanol (10 ml). Se elimina la mayor parte del 2-propanol por evaporación. Se diluye la mezcla con Na₂S₂O₅ (solución al 20% p/p) y se extrae con DCM. Se lavan las fases orgánicas con Na₂S₂O₅ (solución al 20% p/p), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se obtienen los productos como mezclas cis/trans y se emplean para el paso siguiente sin más purificación.

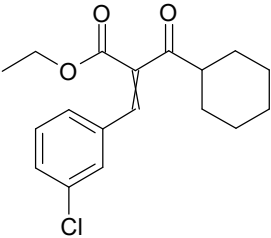
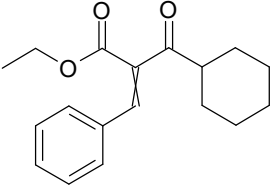
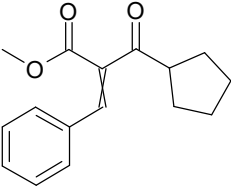
45

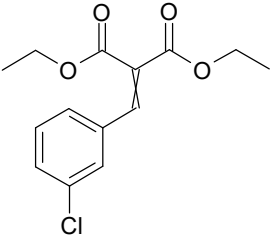
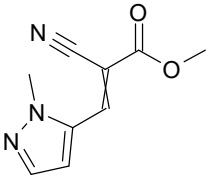
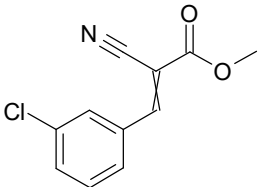
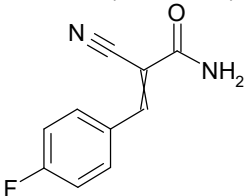
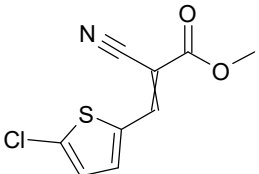
Método general F: se calienta a reflujo empleando una trampa Dean-Stark durante 1-2 h una solución del aldehído (4,5 mmoles, 1 eq.), el beta-cetoéster o beta-cetonitrilo o malonato de dialquilo o cianoacetato de metilo (1,1 eq.) y piperidina (0,02 eq.) en tolueno (8,4 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto por cristalización o cromatografía o puede utilizarse para el paso siguiente sin más purificación.

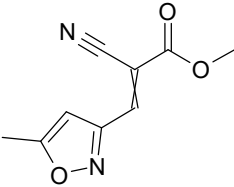
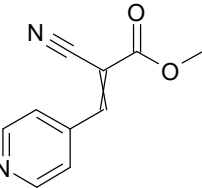
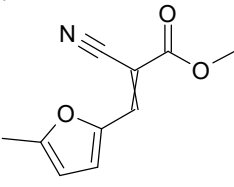
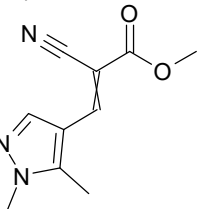
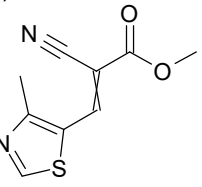
Método general G: A una suspensión de 2-cianoacetamida (1,1 eq.) en metanol (10 ml) y agua (3 ml) se le añaden el aldehído (40 mmoles, 1 eq.) y la piperidina (0,2 eq.). Se agita la mezcla durante 1-2 h. Se añaden HCl 1M (9 ml) y agua (10 ml). Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y acetato de etilo y se seca. El producto puede seguir purificándose por cristalización o puede utilizarse para el paso siguiente sin más purificación.

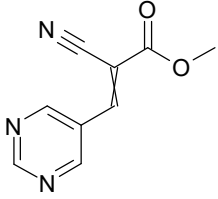
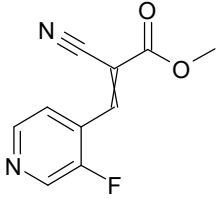
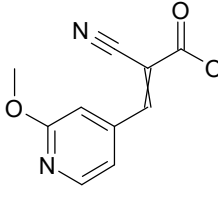
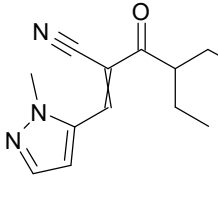
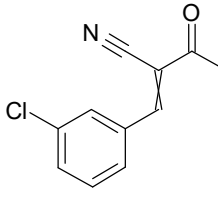
Método general H: se reúnen el aldehído (7,75 mmoles, 1 eq.), cianoacetato de metilo o un beta-cetonitrilo (1 eq.) y metanol (5,3 ml) y se agitan durante 1-4 días. Si precipita el producto, entonces podrá recogerse por filtración. Si no precipita el producto, entonces podrá purificarse por evaporación del disolvente y cristalización o cromatografía o podrá utilizarse para el paso siguiente sin más purificación.

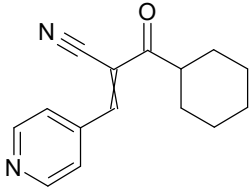
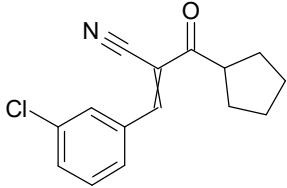
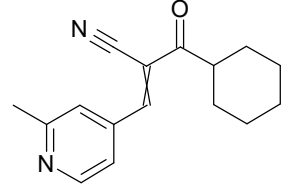
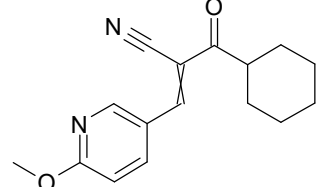
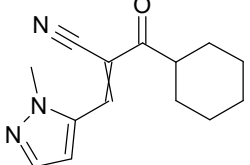
Método general I: se mezclan el aldehído (4,4 mmoles, 1 eq.), el beta-cetonitrilo (1 eq.) y la L-prolina (0,2 eq.) con etanol o metanol (6,5 ml) y se agitan durante 1-4 días. Si precipita el producto, entonces podrá recogerse por filtración. Si no precipita el producto, entonces podrá purificarse por evaporación del disolvente y cristalización o cromatografía o podrá utilizarse para el paso siguiente sin más purificación.

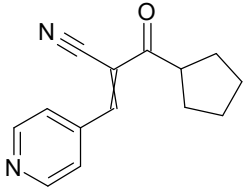
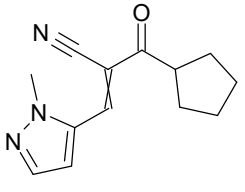
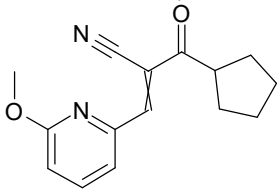
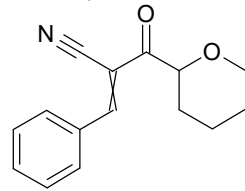
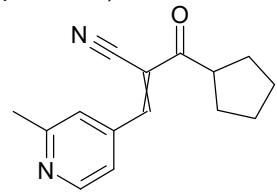
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K4	3-(3-clorofenil)-2-(ciclohexanocarbonil)acrilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 321,1	E	3-clorobenzaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propionato de etilo (CAS nº 15971-92-3)
K5	2-ciclohexanocarbonil-3-fenil-acrilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 287,0	E	benzaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propionato de etilo (CAS nº 15971-92-3)
K6	2-ciclopentanocarbonil-3-fenil-acrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 259,1	E	benzaldehído, 3-ciclopentil-3-oxopropanoato de metilo (CAS nº 64670-14-0)

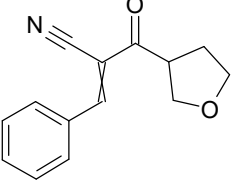
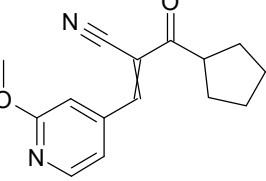
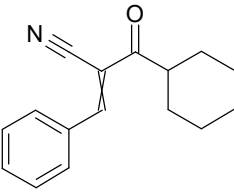
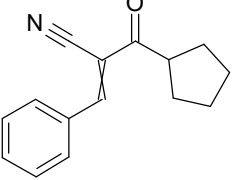
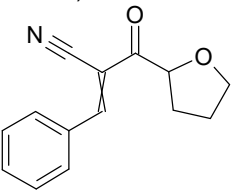
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K20	2-(3-clorobencilideno)-malonato de dietilo 		E	3-clorobenzaldehído, malonato de dietilo
K29	2-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)acrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 192,3	F	1-metil-1H-pirazol-5- carbaldehído, cianoacetato de metilo
K32	3-(3-clorofenil)-2-ciano-acrilato de metilo 	ESP [M+NH ₄] ⁺ : 238,9	F	3-clorobenzaldehído, cianoacetato de metilo
K35	2-ciano-3-(4-fluorfenil)-acrilamida 		G	4-fluorobenzaldehído, 2-cianoacetamida
K38	3-(5-clorotiofen-2-il)-2-cianoacrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 228,3	F	5-clorotiofeno-2-carbaldehído, cianoacetato de metilo

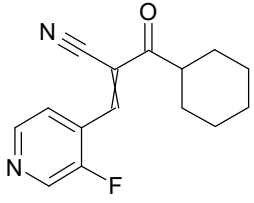
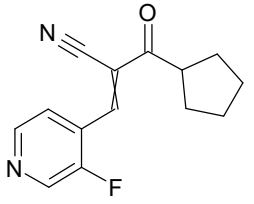
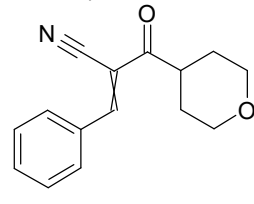
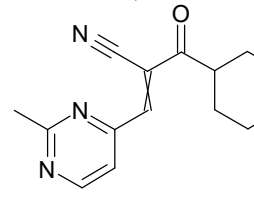
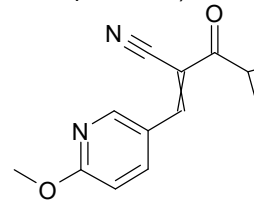
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K41	2-ciano-3-(5-metil-isoxazol-3-il)acrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 191,3	F	5-metilisoxazol-3-carbaldehído, cianoacetato de metilo
K44	2-ciano-3-(piridin-4-il)acrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 189,1	F	isonicotinaldehído, cianoacetato de metilo
K46	2-ciano-3-(5-metilfuran-2-il)acrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 192,3	F	5-metilfurano-2-carbaldehído, cianoacetato de metilo
K48	2-ciano-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acrilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 206,4	F	1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído, cianoacetato de metilo
K56	2-ciano-3-(4-metiltiazol-5-il)acrilato de metilo 		F	4-metiltiazol-5-carbaldehído, cianoacetato de metilo

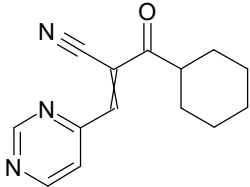
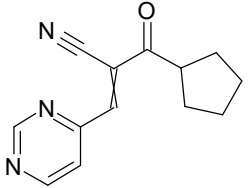
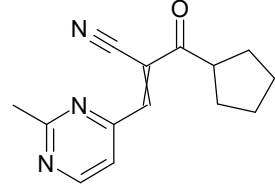
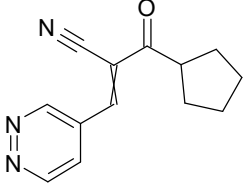
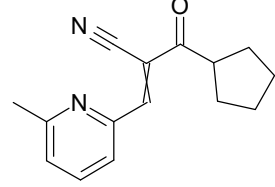
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K61	<p>ciano-3-pirimidin-5-il-acrilato de metilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 190,3	F	pirimidina-5-carbaldehído, cianoacetato de metilo
K62	<p>2-ciano-3-(3-fluorpiridin-4-il)acrilato de metilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 207,3	H	3-fluorisonicotinaldehído, cianoacetato de metilo
K63	<p>2-ciano-3-(2-metoxi-piridin-4-il)acrilato de metilo</p> 		H	2-metoxiisonicotinaldehído, cianoacetato de metilo
K66	<p>4-etil-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metileno)-3-oxohexanonitrilo</p> 		F	1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (CAS nº 42124-67-4)
K67	<p>3-(3-cloro-fenil)-2-ciclobutanocarbonil-acrilonitrilo</p> 		F	3-clorobenzaldehído β-ciclobutil-β-oxo-propionitrilo (CAS nº 118431-89-3)

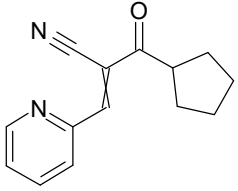
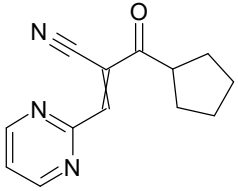
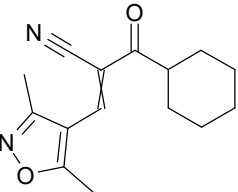
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K68	2-ciclohexanocarbonil-3-(piridin-4-il)-acrilonitrilo 		F	isonicotinaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K69	3-(3-clorofenil)-2-(ciclopentanocarbonil)acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 260,3	F	3-clorobenzaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K70	2-ciclohexanocarbonil-3-(2-metil-piridin-4-il)-acrilonitrilo 		I	2-metilisonicotinaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K71	2-(ciclohexanocarbonil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 271,4	F	6-metoxinicotinaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K74	2-ciclohexanocarbonil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 244,4	F	1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K75	2-ciclopentanocarbonil-3-piridin-4-il-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 227,4	H	isonicotinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K76	2-ciclopentanocarbonil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 230,4	F	1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K78	2-(ciclopentanocarbonil)-3-(6-metoxipiridin-2-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 257,4	F	6-metoxipicolinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K79	3-fenil-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-carbonil)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 242,3	F	benzaldehído, compuesto intermedio B79
K80	2-ciclopentanocarbonil-3-(2-metil-piridin-4-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 241,4	I	2-metilisonicotinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K81	3-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-carbonil)acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 228,4	F	benzaldehído, 3-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanonitrilo (CAS nº 1186610-03-6)
K82	2-ciclopentanocarbonil-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-acrilonitrilo 		H	2-metoxiisonicotinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K83	2-(ciclohexanocarbonil)-3-fenilacrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 240,3	F	benzaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K84	2-(ciclopentanocarbonil)-3-fenilacrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 226,1	F	benzaldehído, 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K85	3-fenil-2-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 228,3	H	benzaldehído, 3-oxo-3-(tetrahidro-furano-2-il)-propionitrilo (CAS nº 1092282-15-9)

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K86	2-ciclohexanocarbonil-3-(3-fluorpiridin-4-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 259,4	H	3-fluorisonicotinaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K87	2-ciclopentanocarbonil-3-(3-fluorpiridin-4-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 245,4	H	3-fluorisonicotinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K88	3-fenil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 242,4	I	benzaldehído, 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (CAS nº 1010798-64-7)
K89	2-ciclohexanocarbonil-3-(2-metilpirimidin-4-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 256,4	H	2-metilpirimidina-4-carbaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K90	2-(ciclobutanocarbonil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 243,4	I	6-metoxinicotinaldehído, β-ciclobutil-β-oxopropionitrilo (CAS nº 118431-89-3)

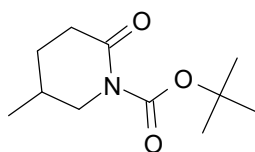
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K91	2-ciclohexanocarbonil-3-pirimidin-4-il-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 242,4	H	pirimidina-4-carbaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)
K92	2-ciclopentanocarbonil-3-pirimidin-4-il-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 228,4	H	pirimidina-4-carbaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K93	2-ciclopentanocarbonil-3-(2-metil-pirimidin-4-il)-acrilonitrilo 		H	2-metilpirimidina-4-carbaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K95	2-ciclopentanocarbonil-3-piridazin-4-il-acrilonitrilo 		H	piridazina-4-carbaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K96	2-ciclopentanocarbonil-3-(6-metil-piridin-2-il)-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 241,4	H	6-metilpicolinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K97	2-ciclopentanocarbonil-3-piridin-2-il-acrilonitrilo 		H	picolinaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K99	2-ciclopentanocarbonil-3-pirimidin-2-il-acrilonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 228,4	I	pirimidina-2-carbaldehído, 3-ciclopentil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-33-0)
K114	2-(ciclohexanocarbonil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilonitrilo 	ESN [M-H] ⁻ : 257,4	F	3,5-dimetilisoxazol-4-carbaldehído, 3-ciclohexil-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 62455-70-3)

Compuesto intermedio L

5-metil-2-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

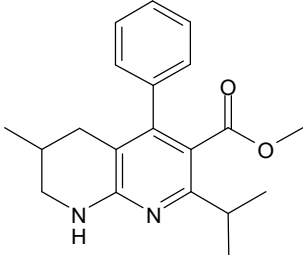
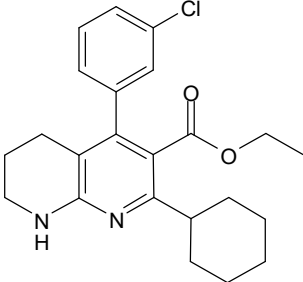
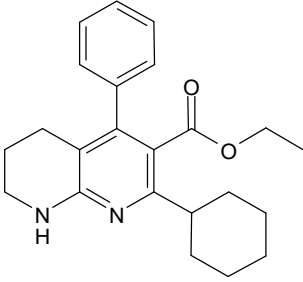
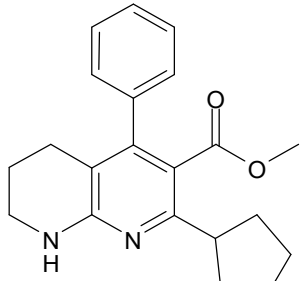
5

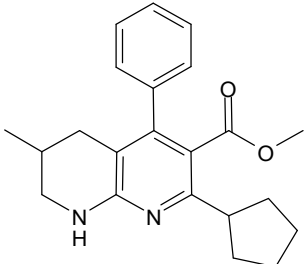


Se añaden a temperatura ambiente la trietilamina (447 mg, 616 μ l, 4,42 mmoles), la 4-dimetilaminopiridina (54,0 mg, 0,442 mmoles) y el dicarbonato de di-tert-butilo (1,45 g, 6,63 mmoles) a una solución de la 5-metilpiperidin-2-ona (CAS nº 3298-16-6) (500 mg, 4,42 mmoles) en DCM seco (10 ml) y se agita la solución durante 5 h. Se eliminan todos los componentes volátiles y se purifica el aceite restante por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g de gel de sílice, n-hexano/éter de dietilo = 1:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (717 mg) en forma de aceite amarillo. EM (ESP): m/z = 214,2 [M+H]⁺.

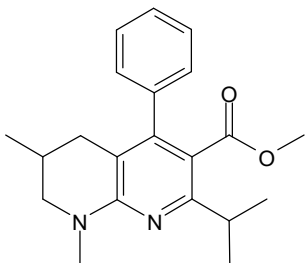
Método general M: se añade a -30°C la bis(trimetil-silil)amida de litio (solución 1M en THF, 1,1 eq.) a una solución de lactama protegida sobre N (1 eq.) en THF (1 ml/mmol) y se agita la mezcla durante 25 minutos. Se transfiere la mezcla a una solución enfriada (-20°C) de productos de condensación de Knoevenagel de beta-cetoésteres y aldehídos (1 eq.) en THF seco (1,5 ml/mmol) y se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 1,5 h. Se añade una solución saturada de NH₄Cl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se disuelve el residuo restante en 1,2-dicloroetano (4 ml/mmol), se le añade el pentacloruro de fósforo (1,2 eq.) y se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 2,5 h. Se enfría a 0°C, se le añade amoníaco en metanol (solución 2M, 6 eq.) y se separa por filtración el sólido precipitado. Se concentra el líquido filtrado, se le añaden metanol (5 ml/mmol) y acetato amónico (4 eq.) y se calienta la mezcla a 60°C durante 4 h. Se añade el acetato de cobre (I) (1,05 eq.), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, se le añade una solución de Na₂CO₃ (pH 10) y se extrae la

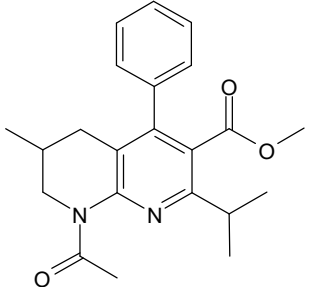
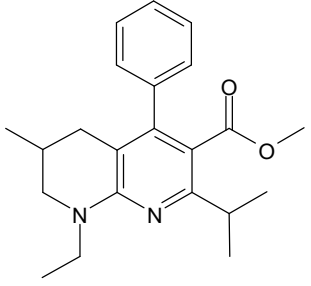
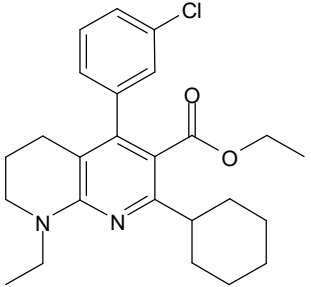
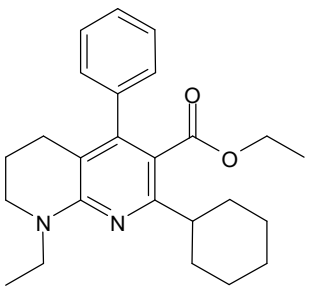
mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución de Na_2CO_3 (pH 10), se secan (Na_2SO_4), se concentran y se purifica el residuo restante por cromatografía de columna.

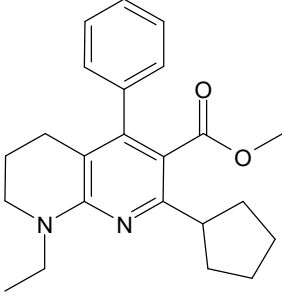
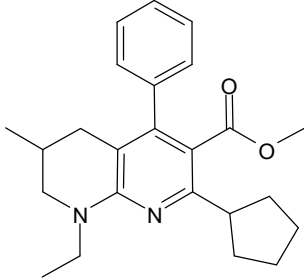
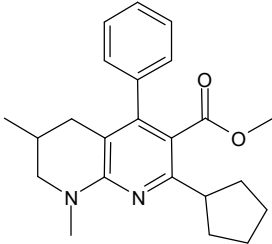
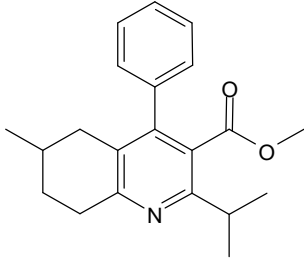
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
AP1	2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 325,3	M	4-metil-3-oxo-2-(fenilmetileno)-pentanoato de metilo (CAS n° 912998-81-3), compuesto intermedio L
AP4	4-(3-clorofenil)-2-ciclo-hexil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 399,1	M	compuesto intermedio K4, 2-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS n° 85908-96-9)
AP5	2-ciclohexil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,2	M	compuesto intermedio K5, 2-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS n° 85908-96-9)
AP6	2-ciclopentil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 337,3	M	compuesto intermedio K6, 2-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS n° 85908-96-9)

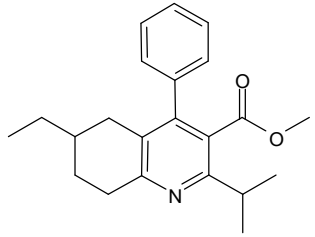
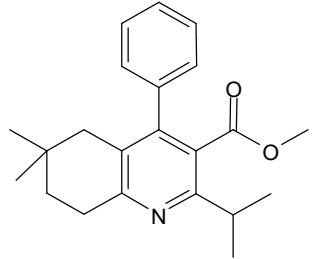
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
AP7	2-ciclopentil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,5	M	compuesto intermedio K6, compuesto intermedio L

- Método general N:** a una solución del compuesto intermedio (AP) (1 eq.) en DMF seca (7 ml/mmol) se le añade con cuidado a 0°C el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 1,1 eq.) y se agita la mezcla resultante durante 45 minutos. Después se añade una solución de un yoduro de alquilo (1,1 eq.) en DMF seca (6 ml/mmol), se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se diluye cuidadosamente la mezcla reaccionante con agua y se ajusta el pH a 10 por adición de una solución saturada de Na₂CO₃. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de Na₂CO₃ (pH 10), se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice.
- 5
- Método general O:** en un tubo sellado se agita a 50°C durante 2 d una mezcla del compuesto intermedio (AP) (1 eq.), la trietilamina (3 eq.) y un anhídrido de ácido carboxílico (2 eq.) en DCM seco (9 ml/mmol). Se elimina el disolvente y se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice.
- 10
- Método general P:** se añade por goteo a -78°C una solución de una cetona cíclica (0,85 eq.) en THF (0,3 ml/mmol) a una solución de NaHMDS (solución 1M en THF, 1 eq.) en THF (0,5 ml/mmol). Se deja calentar la mezcla a 0°C y se mantiene a esta temperatura durante 15 minutos, después se enfría de nuevo a -78°C. Se añade rápidamente una solución preenfriada de productos de condensación de Knoevenagel de beta-cetoésteres y aldehídos (1 eq.) en THF (0,5 ml/mmol) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 4 h. Entonces se añade una solución de ácido acético (4,3 eq.) en THF (0,1 ml/mmol), se calienta la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se disuelve el residuo restante en etanol (2,5 ml/mmol), se le añaden acetato amónico (12,5 eq.) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,05 eq.) y se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 d. Se concentra la mezcla reaccionante y se le añade el DCM. Se separa por filtración el precipitado blanco y se concentra el líquido filtrado. Se disuelve el residuo restante en DCM (2,5 ml/mmol), se le añade a temperatura ambiente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,95 eq.) y se agita la mezcla reaccionante durante 2 - 2,5 h. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con una solución saturada de NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía en columna de gel de sílice.
- 15
- 20
- 25

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E1	2-isopropil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 339,3	N	compuesto intermedio AP1, yoduro de metilo

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E2	8-acetil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 367,1	O	compuesto intermedio AP1, anhídrido acético
E3	8-etil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 353,3	N	compuesto intermedio AP1, yoduro de etilo
E4	4-(3-clorofenil)-2-ciclo-hexil-8-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 427,5	N	compuesto intermedio AP4, yoduro de etilo
E5	2-ciclohexil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 393,2	N	compuesto intermedio AP5, yoduro de etilo

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E6	2-ciclopentil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,2	N	compuesto intermedio AP6, yoduro de etilo
E7	2-ciclopentil-8-etil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 379,5	N	compuesto intermedio AP7, yoduro de etilo
E8	2-ciclopentil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,5	N	compuesto intermedio AP7, yoduro de metilo
E9	2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 324,2	P	4-metil-3-oxo-2-(fenilmetileno)pentanoato de metilo (CAS n° 912998-81-3), 4-metil-ciclo-hexanona

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E10	6-etil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 338,3	P	4-metil-3-oxo-2-(fenilmetileno)pentanoato de metilo (CAS n° 912998-81-3), 4-etil-ciclo-hexanona
E11	2-isopropil-6,6-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 338,2	P	4-metil-3-oxo-2-(fenilmetileno)pentanoato de metilo (CAS n° 912998-81-3), 4,4-dimetilciclohexanona

Compuestos intermedios P

Método general Q

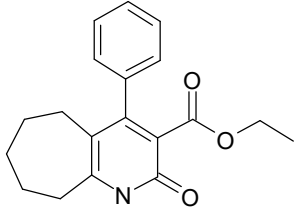
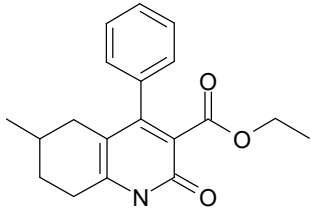
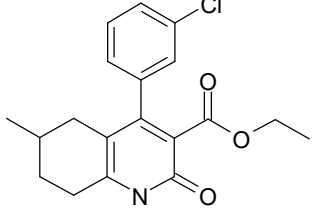
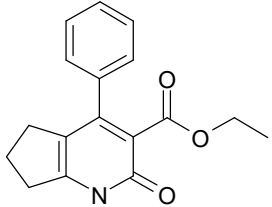
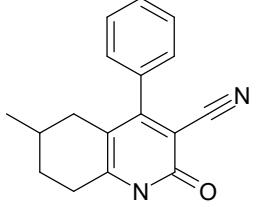
5 Paso 1: se le añade por goteo a -78°C una solución de la cetona (4,46 mmoles, 0,85 eq.) en THF (3 ml) a una solución de LiHMDS (1M en THF, 5,24 mmoles, 1 eq.) en THF (3 ml). Se agita la solución a -78°C durante 1 h. Se añade rápidamente a una temperatura inferior a -67°C una solución preenfriada del aducto de Knoevenagel (compuesto intermedio K, 5,24 mmoles, 1 eq.) en THF (3 ml) mediante una jeringuilla de doble casquillo. Se agita la solución a -78°C durante 5 h y se trata con una solución de ácido acético (4,3 eq.) en THF (1,5 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash.

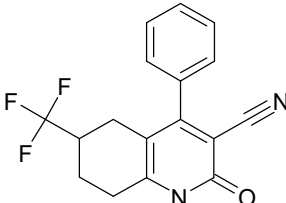
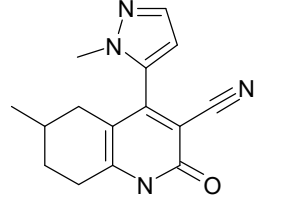
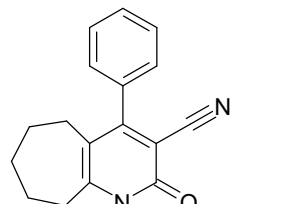
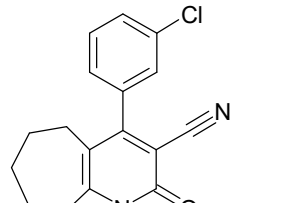
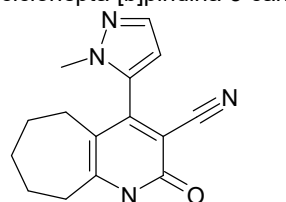
10 Paso 2: se mezcla el producto del paso 1 (1,21 mmoles) con acetato amónico (10 eq.) y se calientan a 120°C en atmósfera de aire durante 4-10 h con agitación. Se enfrían a temperatura ambiente y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío.

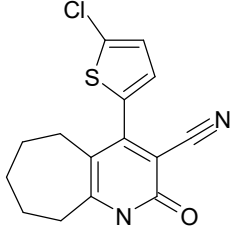
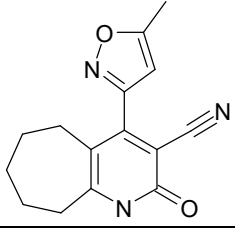
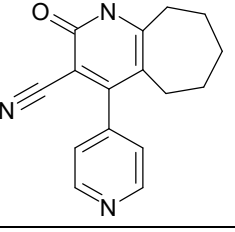
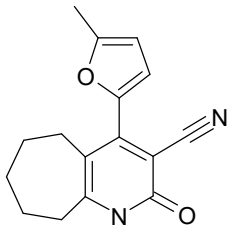
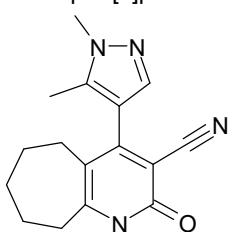
15 Paso 3: Se mezcla el producto del paso 2 (1,18 mmoles) con FeCl₃ (3 eq.) y ácido propiónico (5,5 ml) y se calientan a reflujo durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con HCl 1 M y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash, obteniéndose la piridona (compuesto intermedio P).

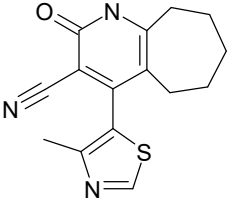
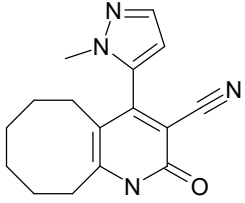
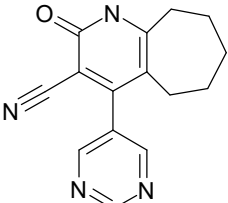
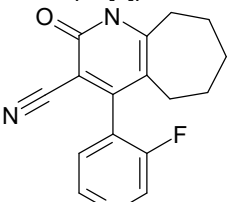
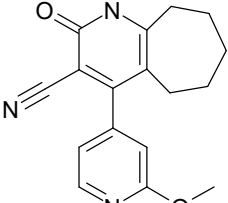
Método general R

25 Se agita a 170°C en atmósfera de aire durante 5-10 h una mezcla de la cetona (1 eq.), el aducto de Knoevenagel (compuesto intermedio K, 1 - 2 eq., ver tabla) y acetato amónico (10 eq.). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash o cristalización.

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P14	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta-[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 312,1	Q	bencilidenomalonato de dietilo (CAS n° 5292-53-5), cicloheptanona
P16	6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 312,3	Q	bencilidenomalonato de dietilo (CAS n° 5292-53-5), 4-metilciclohexanona
P20	4-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carboxilato de etilo 	ESN [M-H] ⁻ : 344,0	Q	compuesto intermedio K20, 4-metilciclohexanona
P21	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta-[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESN [M-H] ⁻ : 282,0	Q	bencilideno malonato de dietilo (CAS n° 5292-53-5), ciclopentanona
P25	6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESN [M-H] ⁻ : 262,9	R	2-ciano-3-fenil-propenoato de etilo (CAS n° 2025-40-3, 2 eq.), 4-metilciclohexanona

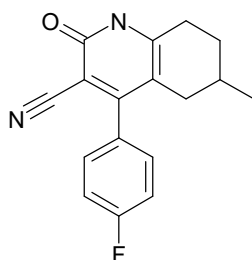
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P27	2-oxo-4-fenil-6-(trifluorometil)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 319,3	R	2-ciano-3-fenil-propenoato de etilo (CAS n° 2025-40-3, 2 eq.), 4-(trifluorometil)-ciclohexanona
P29	6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 269,0	R	compuesto intermedio K29 (1,2 eq.), 4-metilciclohexanona
P30	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 265,0	R	2-ciano-3-fenil-propenoato de etilo (CAS n° 2025-40-3, 1,2 eq.), cicloheptanona
P32	4-(3-cloro-fenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 299,4	R	compuesto intermedio K32 (1,2 eq.), cicloheptanona
P34	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 269,2	R	compuesto intermedio K29 (1,2 eq.), cicloheptanona

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P38	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 305,1	R	compuesto intermedio K38 (1,2 eq.), cicloheptanona
P41	4-(5-metil-isoxazol-3-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 270,3	R	compuesto intermedio K41 (1,2 eq.), cicloheptanona
P44	2-oxo-4-(piridin-4-il)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 266,1	R	compuesto intermedio K44 (1,2 eq.), cicloheptanona
P46	4-(5-metilfuran-2-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 269,3	R	compuesto intermedio K46 (1,2 eq.), cicloheptanona
P48	4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 283,4	R	compuesto intermedio K48 (1,2 eq.), cicloheptanona

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P56	4-(4-metiltiazol-5-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 286,3	R	compuesto intermedio K56 (1,2 eq.), cicloheptanona
P58	4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2,5,6,7,8,9,10-octahidro-cicloocta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 283,4	R	compuesto intermedio K29 (1,2 eq.), ciclooctanona
P61	2-oxo-4-pirimidin-5-il-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 267,4	R	compuesto intermedio K61 (1,2 eq.), cicloheptanona
P62	4-(3-fluorpiridin-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 284,3	R	compuesto intermedio K62 (1,2 eq.), cicloheptanona
P63	4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 296,4	R	compuesto intermedio K63 (1,2 eq.), cicloheptanona

Compuesto intermedio P35

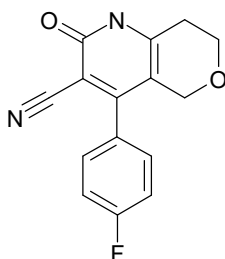
4-(4-fluor-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo



5 A una solución de 2-ciano-3-(4-fluorfenil)acrilamida (compuesto intermedio K35, 2 g) en DMSO (21,0 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de aire la 4-metilciclohexanona (1,18 g) y el tert-butóxido potásico (1,18 g) con exclusión de la humedad. Después de agitar durante 30 min, el análisis por EM indica la formación del aducto de Michael. Se añade el tert-butóxido potásico (3,54 g) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade agua (80 ml) y se enfría la mezcla con un baño de hielo. Se acidifica la mezcla lentamente con HCl del 25 %. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0% al 100% en n-heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,02 g) en forma
10 de sólido blanco mate, lo suficientemente puro para utilizarse en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESP): m/z = 283,3 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio P36

15 4-(4-fluor-fenil)-2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-2H-pirano-[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo



20 De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio P35 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-ciano-3-(4-fluorfenil)acrilamida (compuesto intermedio K35) y la dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona. EM (ESP): m/z = 271,0 [M+H]⁺.

Compuestos intermedios E/N

25 Método general S

Paso 1: se añade por goteo una solución de la piridona (compuesto intermedio P, 0,51 mmoles, 1 eq.) en DMA seca (2,73 ml) a una suspensión de hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 1,3 eq.) en DMA seca (0,91 ml). Se agita la mezcla durante 45 min. Se añade por goteo una solución de la N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,3 eq.) en DMA (2,73 ml), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla
30 reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash.

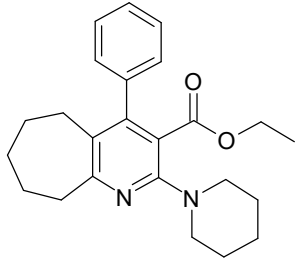
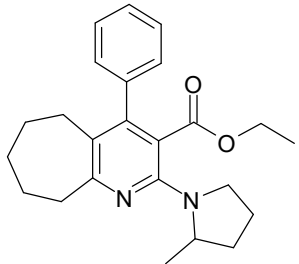
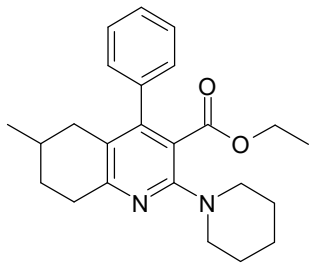
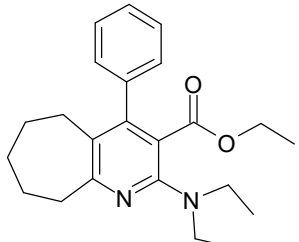
Paso 2: se calienta a 70°C durante 1-10 h una suspensión del triflato obtenido en el paso 1 (0,31 mmoles, 1 eq.), una amina primaria o secundaria (4 eq.) y carbonato potásico (2 eq.) en THF (4,7 ml). Se enfría la mezcla a temperatura
35 ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash.

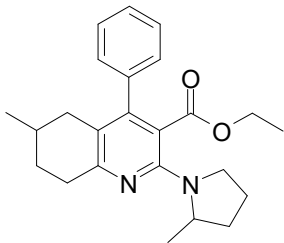
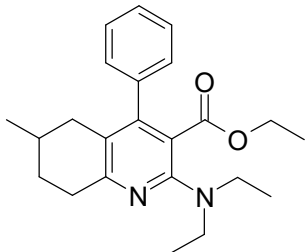
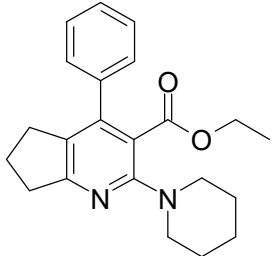
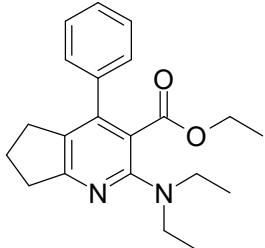
Método general T

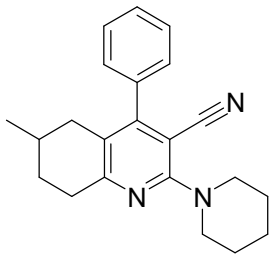
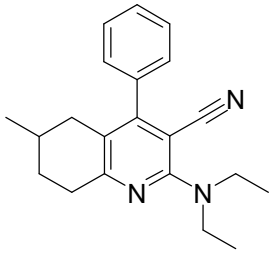
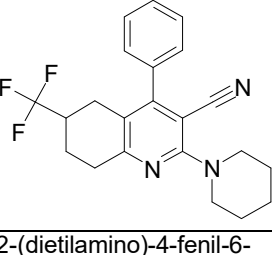
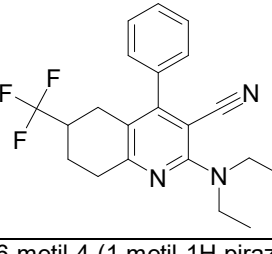
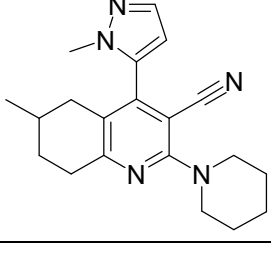
40 Paso 1: se agita a reflujo durante 2-20 h una mezcla de la piridona (compuesto intermedio P, 3,0 mmoles, 1 eq.) y oxiclóruo de fósforo (30 eq.). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye lenta y cuidadosamente con agua, se neutraliza con una solución acuosa 2 M de NaOH y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash.

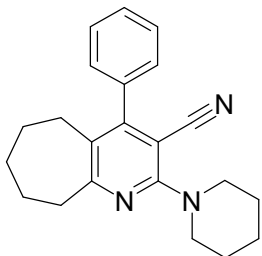
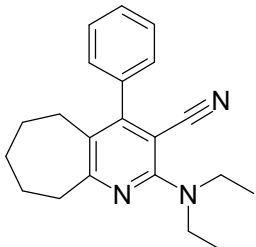
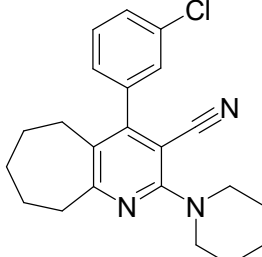
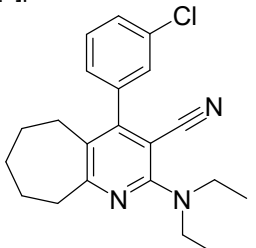
45 Paso 2: se calienta a 120°C durante 1-20 h una solución de la 2-cloropiridina obtenida en el paso 1 (0,35 mmoles, 1 eq.), una amina primaria o secundaria (2 eq.) y trietilamina (3 eq.) en DMF (1,5 ml). Si la reacción no es completa, entonces puede añadirse más cantidad de la amina primaria o secundaria y de trietilamina. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan

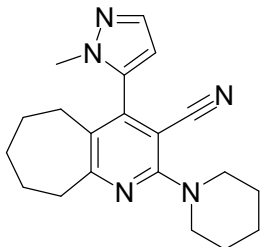
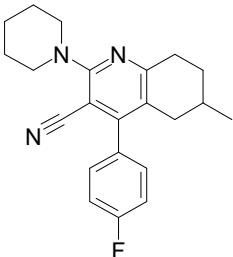
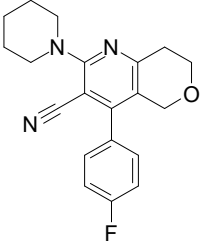
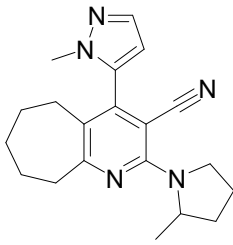
con agua y salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía flash.

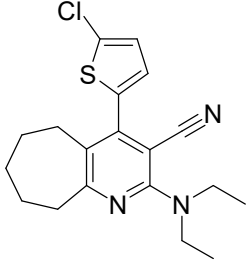
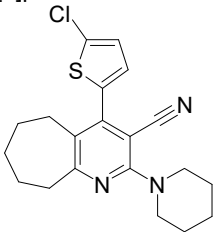
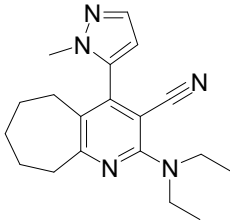
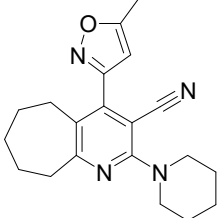
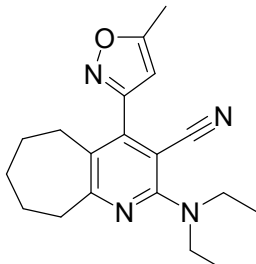
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E14	4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESP $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379,5	S	compuesto intermedio P14, piperidina
E15	2-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESP $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379,5	S	compuesto intermedio P14, 2-metil-pirrolidina
E16	6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxilato de etilo 	ESP $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379,5	S	compuesto intermedio P16, piperidina
E17	2-(dietilamino)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESP $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367,3	S	compuesto intermedio P14, dietilamina

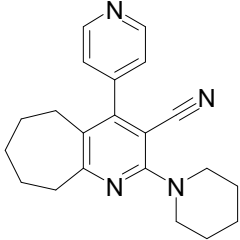
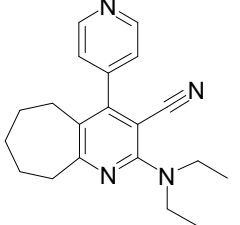
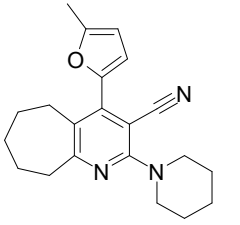
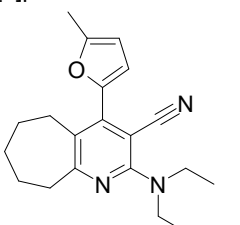
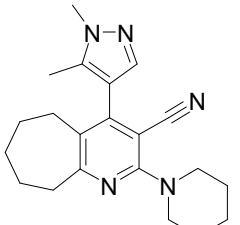
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E18	6-metil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 379,4	S	compuesto intermedio P16, 2-metil-pirrolidina
E19	2-(dietilamino)-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 367,1	S	compuesto intermedio P16, dietilamina
E21	4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclo-penta[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,3	S	compuesto intermedio P21, piperidina
E22	2-(dietilamino)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[b]piridina-3-carboxilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 339,4	S	compuesto intermedio P21, dietilamina

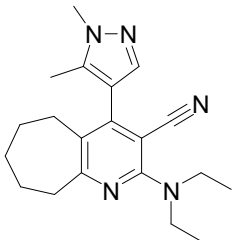
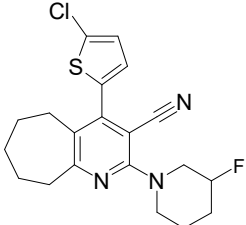
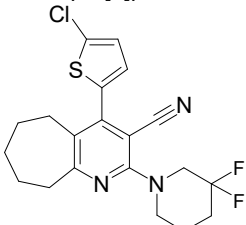
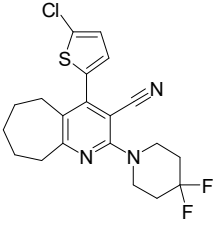
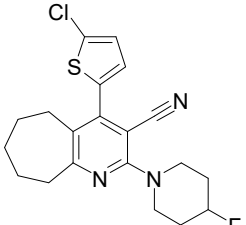
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N25	6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,2	T	compuesto intermedio P25, piperidina
N26	2-(dietilamino)-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 320,3	T	compuesto intermedio P25, dietilamina
N27	4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 386,5	S	compuesto intermedio P27, piperidina
N28	2-(dietilamino)-4-fenil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 374,6	S	compuesto intermedio P27, dietilamina
N29	6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,4	S	compuesto intermedio P29, piperidina

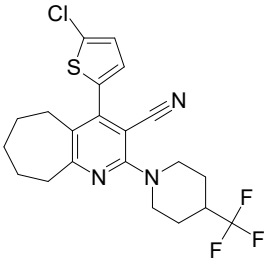
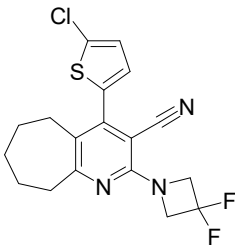
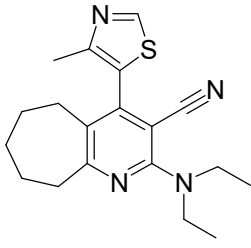
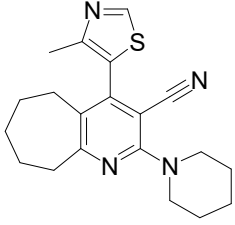
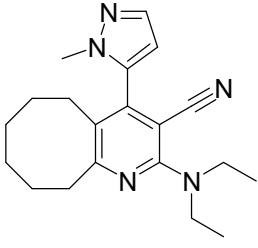
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N30	4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,3	S	compuesto intermedio P30, piperidina
N31	2-(dietilamino)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 320,1	S	compuesto intermedio P30, dietilamina
N32	4-(3-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 366,1	S	compuesto intermedio P32, piperidina
N33	4-(3-clorofenil)-2-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 354,3	S	compuesto intermedio P32, dietilamina

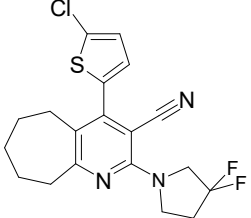
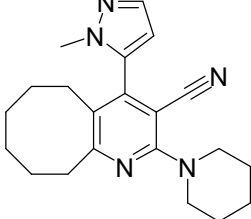
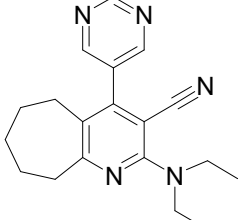
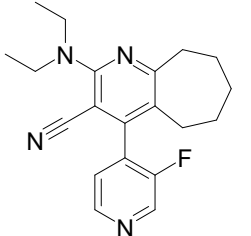
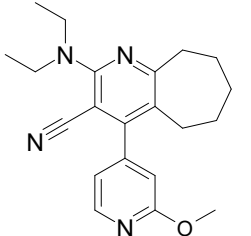
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N34	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,2	S	compuesto intermedio P34, piperidina
N35	4-(4-fluorfenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,3	T	compuesto intermedio P35, piperidina
N36	4-(4-fluorfenil)-2-(piperidin-1-il)-7,8-di-hidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 338,4	T	compuesto intermedio P36, piperidina
N37	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,2	S	compuesto intermedio P34, 2-metil-pirrolidina

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N38	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 360,2	S	compuesto intermedio P38, dietilamina
N39	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 372,2	S	compuesto intermedio P38, piperidina
N40	2-(dietilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 324,4	S	compuesto intermedio P34, dietilamina
N41	4-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 337,5	S	compuesto intermedio P41, piperidina
N42	2-(dietilamino)-4-(5-metilisoxazol-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 325,5	S	compuesto intermedio P41, dietilamina

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N44	2-(piperidin-1-il)-4-(piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,4	S	compuesto intermedio P44, piperidina
N45	2-(dietilamino)-4-(piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 321,3	S	compuesto intermedio P44, dietilamina
N46	4-(5-metilfuran-2-il)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,5	S	compuesto intermedio P46, piperidina
N47	2-(dietilamino)-4-(5-metilfuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 324,5	S	compuesto intermedio P46, dietilamina
N48	4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,5	S	compuesto intermedio P48, piperidina

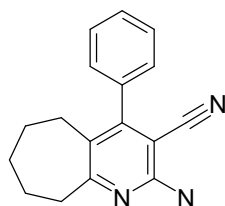
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N49	2-(dietilamino)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 338,5	S	compuesto intermedio P48, dietilamina
N50	4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-(3-fluor-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 390,4	S	compuesto intermedio P38, 3-fluoropiperidina
N51	4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 408,4	S	compuesto intermedio P38, 3,3-difluor-piperidina
N52	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 		S	compuesto intermedio P38, 4,4-difluor-piperidina
N53	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4-fluor-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 390,3	S	compuesto intermedio P38, 4-fluor-piperidina

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N54	4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 		S	compuesto intermedio P38, 4-(trifluor-metil)piperidina
N55	4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluorazetidín-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 380,3	S	compuesto intermedio P38, 3,3-difluor-azetidina
N56	2-(dietilamino)-4-(4-metiltiazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 341,4	S	compuesto intermedio P56, dietilamina
N57	4-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 353,4	S	compuesto intermedio P56, piperidina
N58	2-(dietilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 338,5	S	compuesto intermedio P58, dietilamina

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N59	4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 		S	compuesto intermedio P38, 3,3-difluor-pirrolidina
N60	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,5	S	compuesto intermedio P58, piperidina
N61	2-(dietilamino)-4-(pirimidin-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 322,4	S	compuesto intermedio P61, dietilamina
N62	2-(dietilamino)-4-(3-fluorpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 339,4	S	compuesto intermedio P62, dietilamina
N63	2-(dietilamino)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,5	S	compuesto intermedio P63, dietilamina

Compuesto intermedio N64

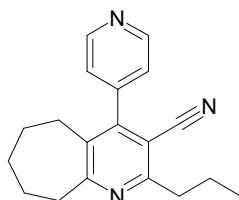
2-amino-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo



5 Se obtiene con arreglo a: Kambe, Satoshi; Saito, Koji; Sakurai, Akio; Midorikawa, Hiroshi, Synthesis 5, 366-8, 1980.

Compuesto intermedio N65

10 2-propil-4-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo

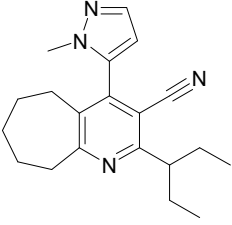
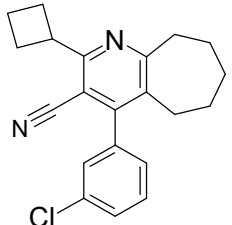
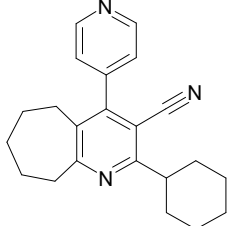
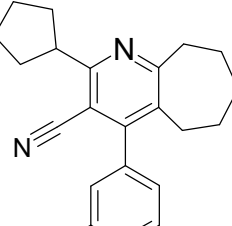
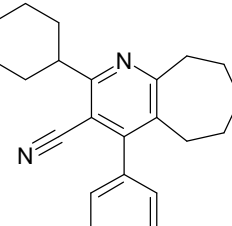


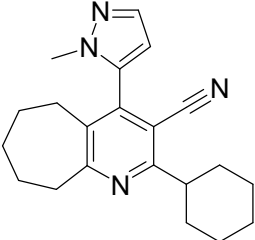
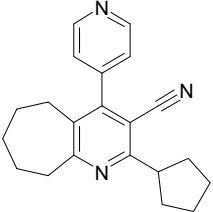
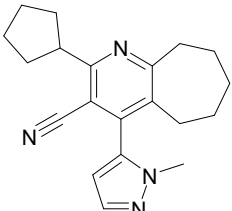
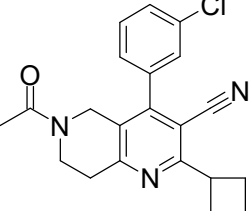
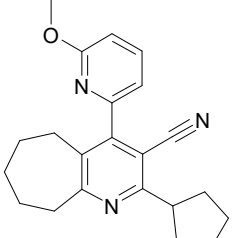
15 Se convierte el compuesto intermedio P44 en el trifluormetanosulfonato de 3-ciano-4-(piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-ilo aplicando el método general S, paso 1. Se mezclan el trifluormetanosulfonato de 3-ciano-4-(piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-ilo (1096 mg), el ácido n-propilborónico (727 mg) y fosfato potásico tribásico (1,79 g) con tolueno (34,4 ml), se añaden tamices moleculares (4 Å) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se añade el dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI) (150 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 52 h. Se añade el dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (150 mg) y se continúa la agitación a 100°C durante 24 h. Se filtra la mezcla reaccionante con EtOAc y agua a través de un papel de fibras de vidrio, después se extrae con EtOAc, se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, EtOAc del 5% al 60% en n-heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (156 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESP): m/z = 292,4 [M+H]⁺.

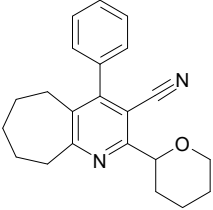
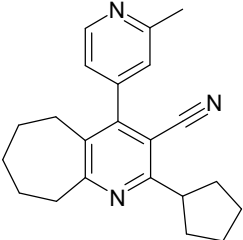
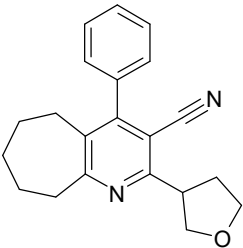
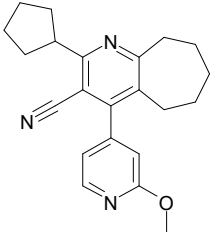
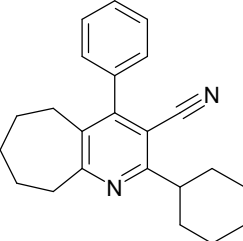
25 Método general U: se mezclan el producto de condensación de Knoevenagel (compuesto intermedio K, 1,1 mmoles, 1,2 eq.), la cetona (1 eq.) y acetato amónico (10 eq.) y en un matraz abierto se calientan a 170°C durante 2,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se extraen de nuevo con agua y salmuera y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente y después se cristaliza el residuo o se purificación por cromatografía o se emplea tal como para el paso siguiente sin más purificación.

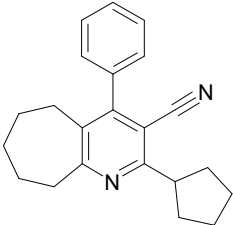
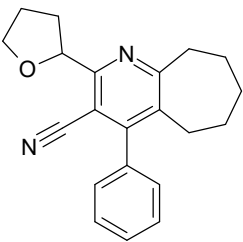
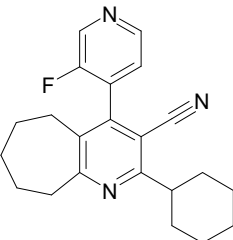
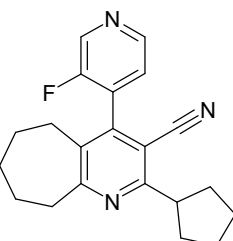
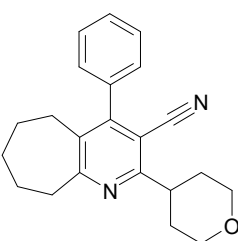
30 Método general V: se calienta a reflujo durante 50 min una suspensión de aldehído (2,8 mmoles, 1 eq.), cetona (1 eq.), cetonitrilo (1 eq.), acetato amónico (5 eq.) y tolueno (9 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran y se disuelve el compuesto intermedio dihidropiridina en acetona (14 ml). Se añade lentamente a temperatura ambiente una suspensión de nitrato cérico-amónico (3,1 g, 2 eq.) en agua (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante amarilla durante 30 min. Se evaporan los disolventes, se extrae el residuo con agua/EtOAc (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran y se purifican por cristalización o cromatografía.

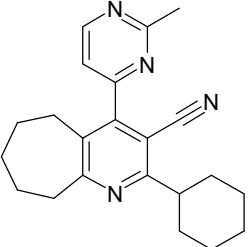
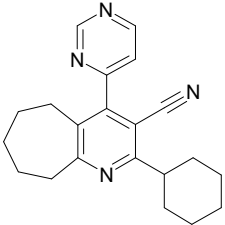
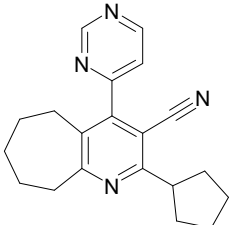
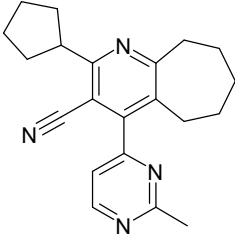
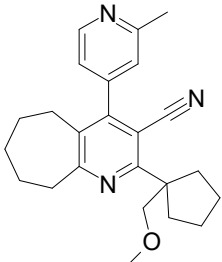
40

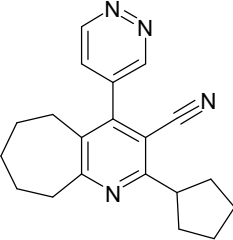
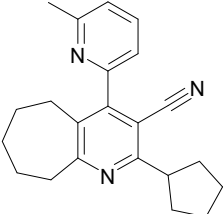
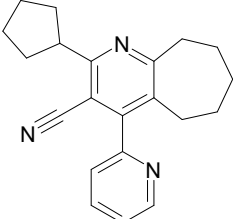
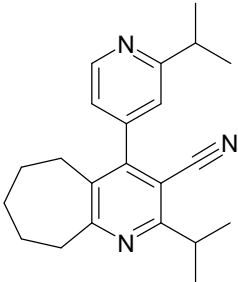
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N66	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 323,2	U	compuesto intermedio K66, cicloheptanona
N67	4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 337,1	U	compuesto intermedio K67, cicloheptanona
N68	2-ciclohexil-4-(piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,5	U	compuesto intermedio K68, cicloheptanona
N69	4-(3-clorofenil)-2-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,4	U	compuesto intermedio K69, cicloheptanona
N70	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 346,5	U	Compuesto intermedio K70, cicloheptanona

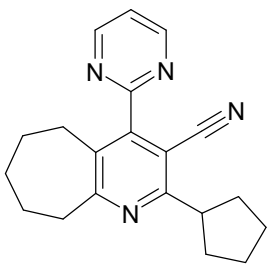
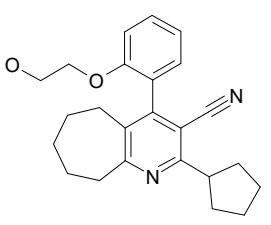
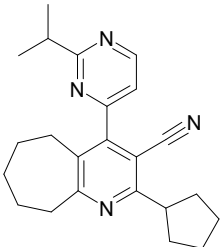
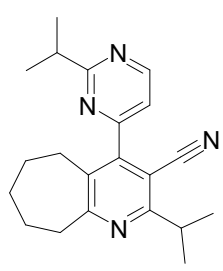
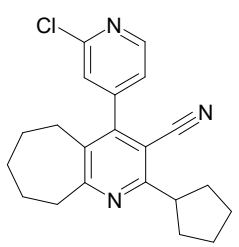
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N74	2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 335,5	U	compuesto intermedio K74, cicloheptanona
N75	2-ciclopentil-4-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 318,4	U	compuesto intermedio K75, cicloheptanona
N76	2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 321,4	U	compuesto intermedio K76, cicloheptanona
N77	6-acetil-4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridin-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 366,4	U	compuesto intermedio K67, 1-acetil-piperidin-4-ona
N78	2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 348,5	U	compuesto intermedio K78, cicloheptanona

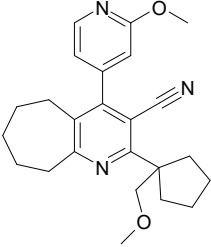
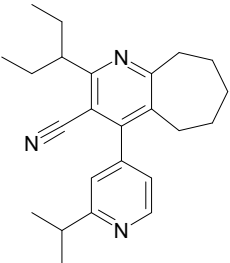
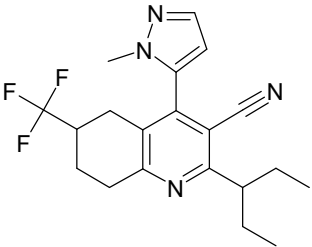
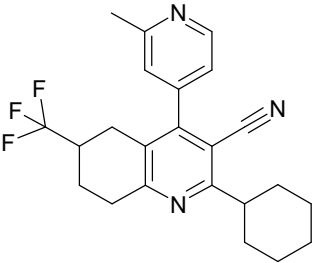
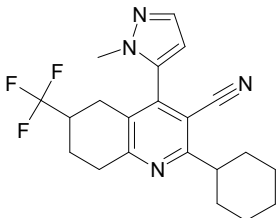
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N79	4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,4	U	compuesto intermedio K79, cicloheptanona
N80	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,5	U	compuesto intermedio K80, cicloheptanona
N81	4-fenil-2-(tetrahydrofuran-3-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 319,4	U	compuesto intermedio K81, cicloheptanona
N82	2-ciclopentil-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 348,5	U	compuesto intermedio K82, cicloheptanona
N83	2-ciclopentil-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 331,5	U	compuesto intermedio K83, cicloheptanona

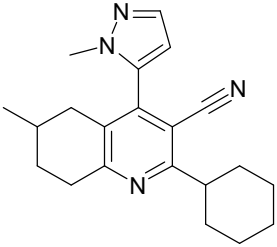
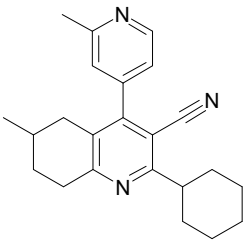
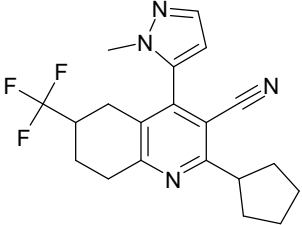
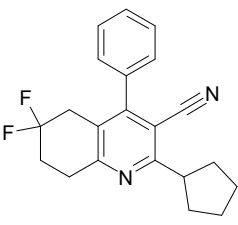
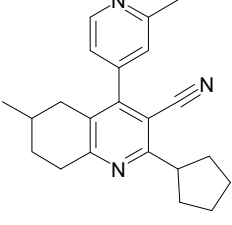
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N84	2-ciclopentil-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 317,4	U	compuesto intermedio K84, cicloheptanona
N85	4-fenil-2-(tetrahydrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 319,4	U	compuesto intermedio K85, cicloheptanona
N86	2-ciclohexil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,5	U	compuesto intermedio K86, cicloheptanona
N87	2-ciclopentil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,5	U	compuesto intermedio K87, cicloheptanona
N88	4-fenil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,5	U	compuesto intermedio K88, cicloheptanona

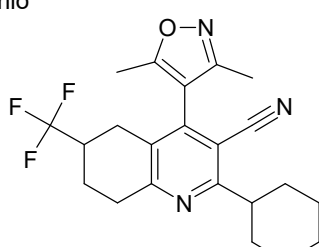
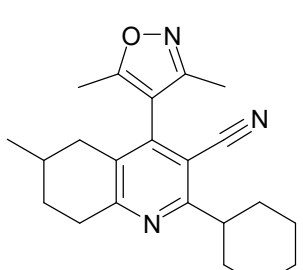
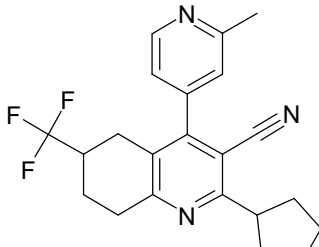
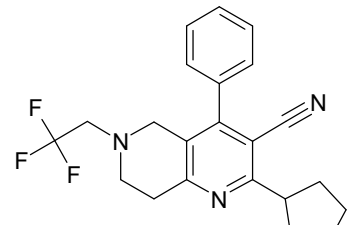
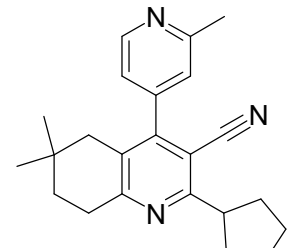
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N89	2-ciclohexil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 347,5	U	compuesto intermedio K89, cicloheptanona
N91	2-ciclohexil-4-(pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,5	U	compuesto intermedio K91, cicloheptanona
N92	2-ciclopentil-4-(pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 319,5	U	compuesto intermedio K92, cicloheptanona
N93	2-ciclopentil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,5	U	compuesto intermedio K93, cicloheptanona
N94	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 376,5	V	compuesto intermedio B94, cicloheptanona, 2-metilisonicotinaldehído

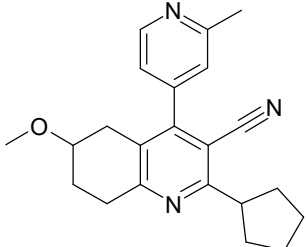
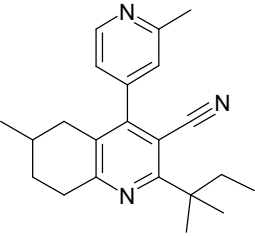
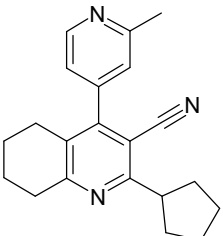
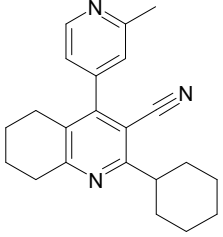
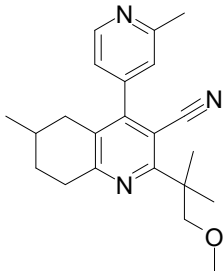
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N95	2-ciclopentil-4-(piridazin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 319,5	U	compuesto intermedio K95, cicloheptanona
N96	2-ciclopentil-4-(6-metilpiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,5	U	compuesto intermedio K96, cicloheptanona
N97	2-ciclopentil-4-(piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 318,5	U	compuesto intermedio K97, cicloheptanona
N98	2-isopropil-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 334,5	V	4-metil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 29509-06-6), cicloheptanona, 2-isopropilisonicotinaldehído

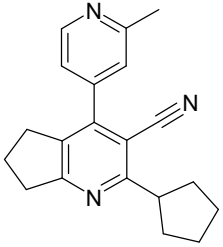
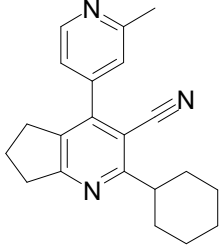
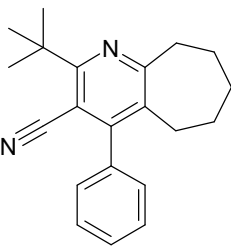
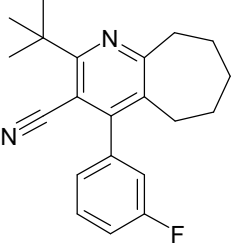
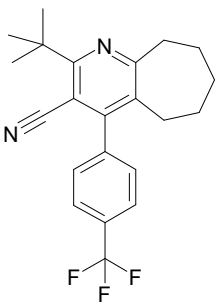
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N99	2-ciclopentil-4-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ :	U	compuesto intermedio K99, cicloheptanona
N100	2-ciclopentil-4-(2-(2-hidroxietoxi)-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 377,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0), cicloheptanona, 2-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído
N101	2-ciclopentil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 361,6	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0), cicloheptanona, 2-isopropil-pirimidina-4-carbaldehído
N102	2-isopropil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 335,5	V	4-metil-3-oxopentanonitrilo (CAS nº 29509-06-6), cicloheptanona, 2-isopropil-pirimidina-4-carbaldehído
N103	4-(2-cloropiridin-4-il)-2-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 352,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0), cicloheptanona, 2-cloropiridina-4-carbaldehído

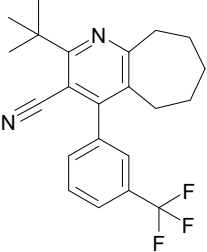
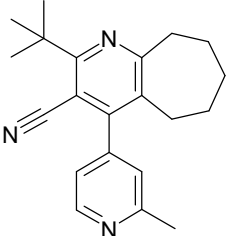
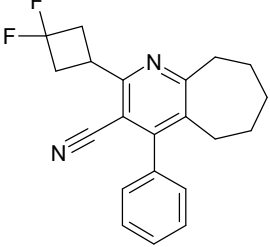
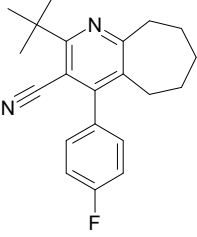
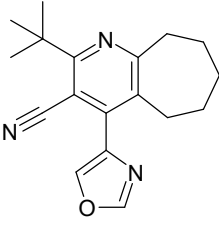
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N104	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 392,5	V	compuesto intermedio B94, cicloheptanona, 2-metoxi-piridina-4-carbaldehído
N105	4-(2-isopropilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 362,6	V	4-etil-3-oxo-hexanonitrilo (CAS n° 42124-67-4), ciclo-heptanona, 2-isopropil-piridina-4-carbaldehído
N106	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 377,2	U	compuesto intermedio K66, 4-trifluorometil-ciclohexanona
N107	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 400,5	U	compuesto intermedio K70, 4-trifluorometil-ciclohexanona
N108	2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 389,4	U	compuesto intermedio K74, 4-trifluorometil-ciclohexanona

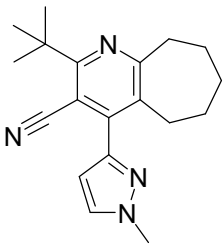
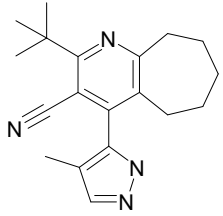
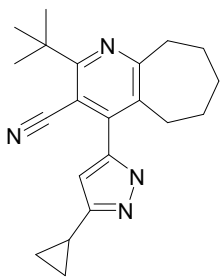
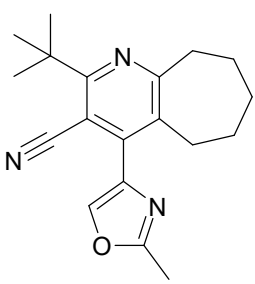
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N109	2-ciclohexil-6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 335,5	U	compuesto intermedio K74, 4-metil-ciclohexanona
N110	2-ciclohexil-6-metil-4-(2-metil-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 346,5	U	compuesto intermedio K70, 4-metil-ciclohexanona
N111	2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 375,4	U	compuesto intermedio K76, 4-trifluormetil-ciclohexanona
N112	2-ciclopentil-6,6-difluor-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 339,4	U	compuesto intermedio K84, 4,4-difluor-ciclohexanona
N113	2-ciclopentil-6-metil-4-(2-metil-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,5	U	compuesto intermedio K80, 4-metil-ciclohexanona

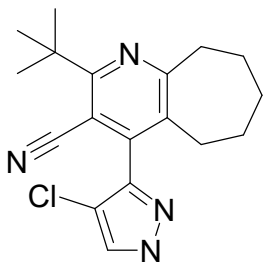
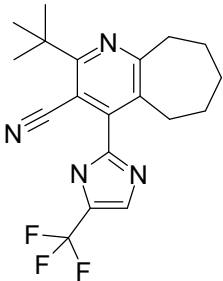
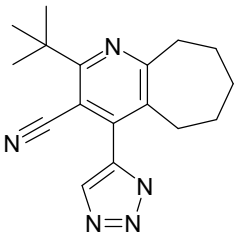
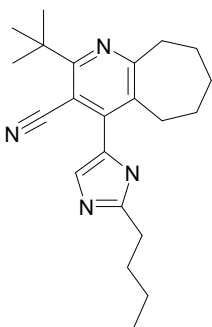
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N114	2-ciclohexil-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 404,5	U	compuesto intermedio K114, 4-trifluormetil-ciclohexanona
N115	2-ciclohexil-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,5	U	compuesto intermedio K114, 4-metil-ciclohexanona
N116	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 386,6	U	compuesto intermedio K80, 4-trifluormetil-ciclohexanona
N117	2-ciclopentil-4-fenil-6-(2,2,2-tri-fluoretil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 386,5	U	compuesto intermedio K84, 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-4-ona
N118	2-ciclopentil-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 346,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 95882-33-0), 4,4-dimetil-ciclohexanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído

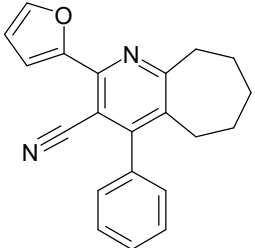
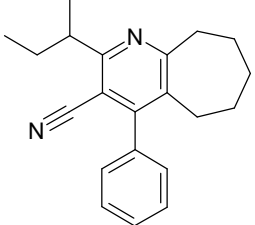
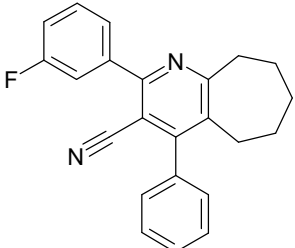
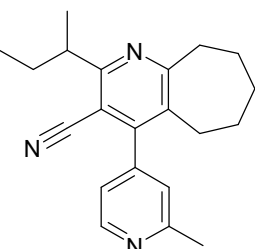
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N119	2-ciclopentil-6-metoxi-4-(2-metil-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 348,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 95882-33-0), 4-metoxi-ciclohexanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N120	6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-tert-pentil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 334,5	V	4,4-dimetil-3-oxohexanonitrilo (CAS n° 876299-62-6), 4-metil-ciclohexanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N121	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 318,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 95882-33-0), ciclohexanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N122	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 332,6	V	3-ciclohexil-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 62455-70-3), ciclohexanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N123	2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,6	V	5-metoxi-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 90087-79-9), 4-metil-ciclohexanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N124	2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 304,6	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 95882-33-0), ciclopentanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N125	2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 318,1	V	3-ciclohexil-3-oxopropano-nitrilo (CAS n° 62455-70-3), ciclopentanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N126	2-tert-butil-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 305,4	V	4,4-dimetil-3-oxopentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, benzaldehído
N127	2-tert-butil-4-(3-fluorfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 323,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 3-fluor-benzaldehído
N128	2-tert-butil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 373,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 4-trifluorometil-benzaldehído

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N129	2-tert-butil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 373,5	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 3-trifluorometil-benzaldehído
N130	2-tert-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 320,5	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído
N131	2-(3,3-difluorciclobutil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina 	ESN [M-H] ⁻ : 380,1	V	3-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-oxo-propio-nitrilo (CAS n° 1234616-26-2), cicloheptanona, benzaldehído
N132	2-tert-butil-4-(4-fluor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 323,4	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 4-fluor-benzaldehído
N133	2-tert-butil-4-(oxazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 296,4	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, oxazol-4-carbaldehído

comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N134	2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 309,5	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído
N135	2-tert-butil-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 309,4	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 4-metil-2H-pirazol-3-carbaldehído
N136	2-tert-butil-4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 335,5	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbaldehído
N137	2-tert-butil-4-(2-metiloxazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 310,4	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 2-metil-oxazol-4-carbaldehído

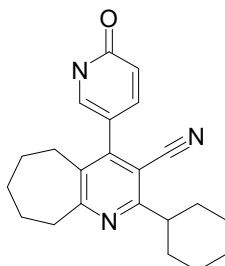
comp. intern.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N138	2-tert-butil-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 329,4	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 4-cloro-1H-pirazol-3-carbaldehído
N139	2-tert-butil-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 363,5	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 5-trifluorometil-1H-imidazol-2-carbaldehído
N140	2-tert-butil-4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 296,4	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 3H-[1,2,3]tri-azol-4-carbaldehído
N141	2-tert-butil-4-(2-butil-1H-imidazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,5	V	4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (CAS n° 59997-51-2), cicloheptanona, 2-butil-3H-imidazol-4-carbaldehído

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N142	2-furan-2-il-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 315,4	V	2-furoilaceto-nitrilo (CAS n° 31909-58-7), cicloheptanona, benzaldehído
N143	2-sec-butil-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 305,5	V	4-metil-3-oxo-hexanonitrilo (CAS n° 42124-66-3), cicloheptanona, benzaldehído
N144	2-(3-fluorfenil)-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 343,4	V	3-fluorbenzoi-acetonitrilo (CAS n° 21667-61-8), cicloheptanona, benzaldehído
N145	2-sec-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 320,5	V	4-metil-3-oxo-hexanonitrilo (CAS n° 42124-66-3), cicloheptanona, 2-metil-piridina-4-carbaldehído

Compuesto intermedio N71

2-ciclohexil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo

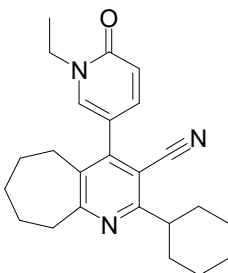
5



5 Aplicando el método general R se hace reaccionar el compuesto intermedio K71 con cicloheptanona y acetato amónico, formándose el 2-ciclohexil-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo. Se mezclan el 2-ciclohexil-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (1,162 g) y una solución acuosa de HCl al 37% (6,34 g) con dioxano (47,5 ml) y se agitan a 100°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se concentran las fases orgánicas con vacío. Se suspende el material en bruto en una pequeña cantidad de EtOAc. Se recoge el producto por filtración, se lava con EtOAc y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,12 g) en forma de sólido incoloro. EM (ESP): $m/z = 348,5 [M+H]^+$.

10 Compuesto intermedio N72

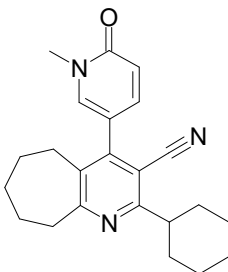
2-ciclohexil-4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo



15 Se agita a temperatura ambiente durante 3 días una suspensión del compuesto intermedio N71 (250 mg), carbonato potásico (109 mg) e yoduro de etilo (118 mg) en DMA (4,13 ml). Se diluye la mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, MeOH del 0% al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (184 mg) en forma de espuma incolora. EM (ESP): $m/z = 376,5 [M+H]^+$.

20 Compuesto intermedio N73

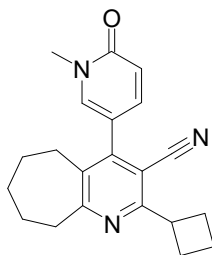
25 2-ciclohexil-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo



30 De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio N72 se convierte el compuesto intermedio N71 en el compuesto epigrafiado por reacción con yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico. Espuma incolora. EM (ESP): $m/z = 362,5 [M+H]^+$.

35 Compuesto intermedio N90

2-ciclobutil-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo



Aplicando el método general R se hace reaccionar el compuesto intermedio K90 con cicloheptanona y acetato amónico, formándose el 2-ciclobutil-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo.

Se convierte este compuesto en el 2-ciclobutil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbonitrilo por reacción con HCl en dioxano de modo similar a la síntesis del compuesto intermedio N71. Se convierte este compuesto en el compuesto epigrafiado por reacción con yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico de modo similar a la síntesis del compuesto intermedio N72. Sólido amorfo blanco mate. EM (ESP): $m/z = 334,3 [M+H]^+$.

Método general W: conversión de un grupo metoximetilo en hidroximetilo

Se mezcla el compuesto metoximetilo (1 equivalente) con una solución acuosa de HBr al 48% (29,0 equivalentes) y se agita a 100°C durante 1-3 h. Se enfría a temperatura ambiente, se recoge el producto por filtración, se lava con agua y se seca. Si se desea, el producto puede seguir purificándose por cromatografía. Como alternativa, el producto puede obtenerse por extracción empleando p.ej. EtOAc.

Método general Z: conversión de un nitrilo en ácido carboxílico

Se mezclan el nitrilo (1 equivalente) y ácido sulfúrico (al 50% en agua, 24 equivalentes). Se calienta la mezcla reaccionante a 145°C (temperatura del bloque de calentamiento) y se agita durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se coloca en un baño de hielo y se enfría a 5-10°C. Se añade lentamente debajo de la superficie de la mezcla reaccionante una solución de nitrito sódico (1,8 equivalentes) en agua y se calienta a 50°C. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a 50°C y se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua y se agita durante 30 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de NaOH y se extrae con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa a pH 1 con HCl y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se concentran y se secan. Se purifica el producto por cromatografía.

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
149	4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP $[M+H]^+$: 397,6	C	N149
150	4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP $[M+H]^+$: 397,6	C	N150
151	4-fenil-2-(tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]-piridina		ESP $[M+H]^+$: 376,6	C	N151

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
154	2-(2-metiltetrahydro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,6	C	N154
157	4-(3-metoxifenil)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 406,6	C	N157
160	4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(2-metiltetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 391,6	C	N160
161	2-[2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 391,5	C	N161
162	2-[2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 391,5	C	N162

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
163	4-(3-clorofenil)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 410,5	C	N163
166	2-(1-metilciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 389,6	C	N166
167	2-(1-metilciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 374,7	C	N167
168	4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-metilciclo-pentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 405,7	C	N168
170	4-(3-cloro-fenil)-2-(1-metil-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 408,5	C	N170

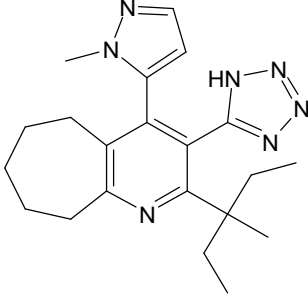
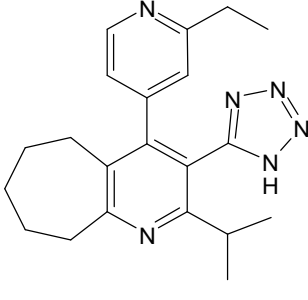
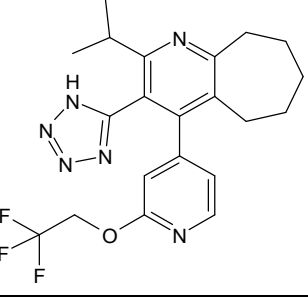
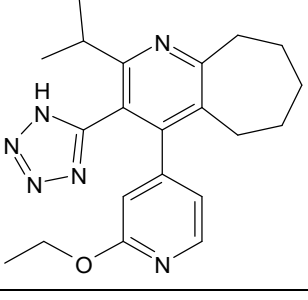
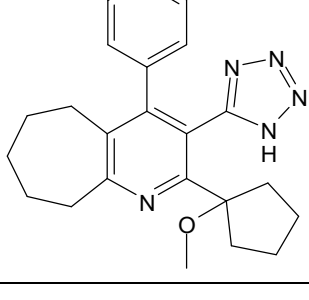
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
171	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclo-hexil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 392,6	C	N171
172	2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 403,6	C	N172
173	2-(1-metoximetil-ciclopentil)-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 408,6	C	N173
174	4-(3-fluorpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 423,5	C	N174
175	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 408,6	C	N175

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
176	4-(1H-indol-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclo-pentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 443,7	C	N176
177	4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 439,5	C	N177
178	4-(2-etilpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 433,6	C	N178
179	3-(2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridin-4-il)-2-metilfenol		ESP [M+H] ⁺ : 434,7	C	N179
180	4-(2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridin-4-il)-2-metiloxazol		ESP [M+H] ⁺ : 409,6	C	N180

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
181	4-(1H-indazol-4-il)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 444,7	C	N181
182	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 473,6	C	N182
183	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 503,6	C	N183
184	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 404,6	C	N184
185	4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 449,6	C	N185

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
186	4-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-2-(1-(metoximetil)ciclo-pentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 452,6	C	N186
187	4-(4-fluorfenil)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 422,6	C	N187
188	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 434,6	C	N188
189	4-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 452,6	C	N189
190	4-(3-cloro-fenil)-2-(1-metoximetil-ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 438,6	C	N190

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
191	2-(3-(metoximetil)-pentan-3-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 410,7	C	N191
192	2-(3-(metoximetil)-pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 406,7	C	N192
193	2-ciclopentil-4-(2-etilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 389,6	C	N193
194	4-(2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-N-metilpiridina-2-amina		ESP [M+H] ⁺ : 390,7	C	N194
195	2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(trifluormetil)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 429,5	C	N195

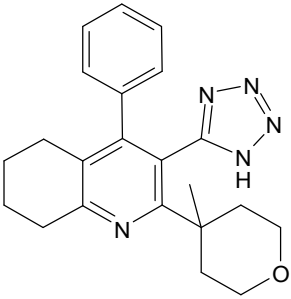
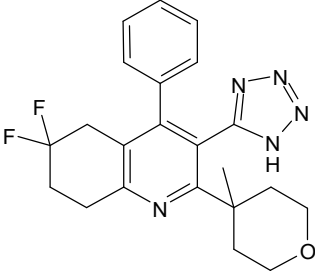
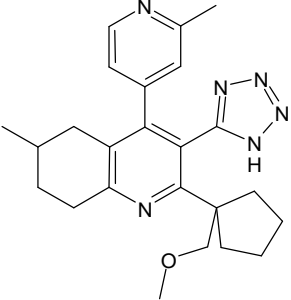
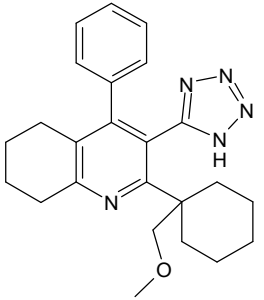
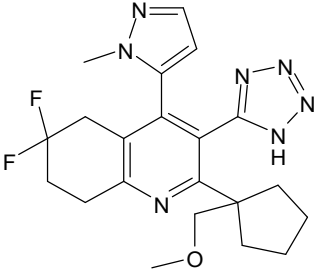
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
196	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metilpentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 380,7	C	N196
197	4-(2-etilpiridin-4-il)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 363,6	C	N197
198	2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 333,6	C	N198
199	4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 379,6	C	N199
200	2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 390,7	C	N200

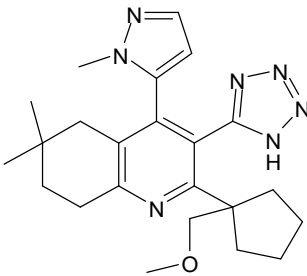
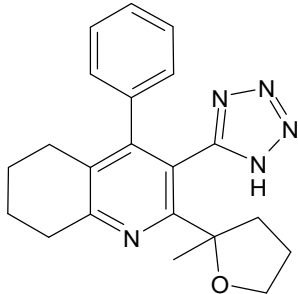
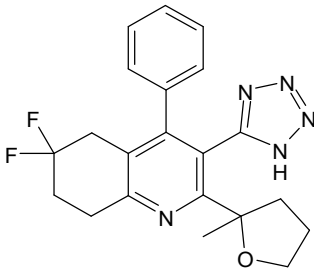
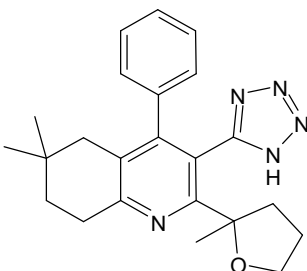
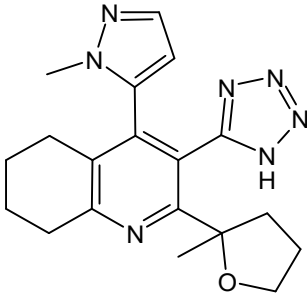
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
201	2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 376,7	C	N201
202	2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 421,6	C	N202
203	4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-metoxiciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 425,6	C	N203
204	2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 405,5	C	N204
205	(1-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol		ESP [M+H] ⁺ : 390,6	C	N205

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
206	(1-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)ciclopentil)metanol		ESP [M+H] ⁺ : 376,6	W	Ex. 216
207	(1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol		ESP [M+H] ⁺ : 405,6	W	Ex. 94
208	(1-(4-(3-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol		ESP [M+H] ⁺ : 424,5	W	Ex. 190
209	(1-(4-(4-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol		ESP [M+H] ⁺ : 408,6	W	Ex. 187

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
210	(S)-2-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]-piridin-2-il)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo		ESP [M+H] ⁺ : 461,7	C	N210
212	2-ciclopentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-c]azepin-9(6H)-ona		ESP [M+H] ⁺ : 375,6	C	N212
213	2-(1-metoxi-2-metil-propan-2-il)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 396,6	C	N213
214	6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tert-pentil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 380,6	C	N214

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
215	2-(1-metoxi-2-metil-propan-2-il)-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 407,6	C	N215
216	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 390,6	C	N216
217	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 426,5	C	N217
218	6,6-difluor-2-(1-metoximetil-ciclo-hexil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 440,7	C	N218
219	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 441,7	C	N219

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
220	2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 376,6	C	N220
221	6,6-difluor-2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 412,6	C	N221
222	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 419,6	C	N222
223	2-(1-(metoximetil)-ciclohexil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 404,6	C	N223
224	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 430,6	C	N224

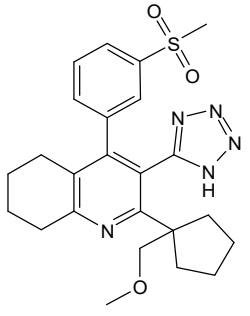
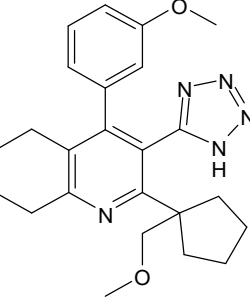
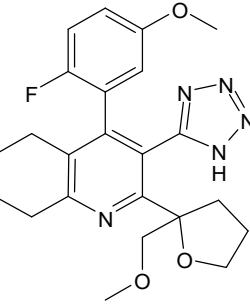
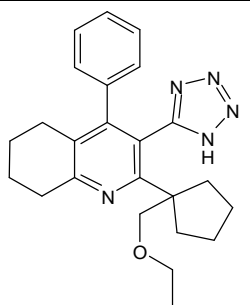
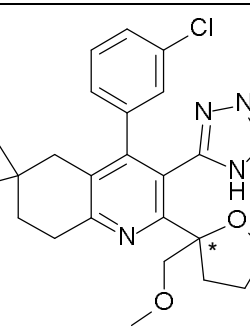
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
225	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 422,6	C	N225
226	2-(2-metiltetrahydro-furan-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 362,6	C	N226
227	6,6-difluor-2-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 398,6	C	N227
228	6,6-dimetil-2-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 390,7	C	N228
229	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetra-hidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 366,6	C	N229

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
230	6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 394,6	C	N230
237	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 394,7	C	N237
238	2-(1-(metoximetil)-ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 408,7	C	N238
239	2-(1-(metoximetil)-ciclohexil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 436,8	C	N239
240	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclo-hexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 444,6	C	N240

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
241	6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 402,7	C	N241
242	2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 392,7	C	N242
243	2-(1-(metoximetil)-ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 408,6	C	N243
244	2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 420,6	C	N244
245	6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 428,6	C	N245

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
246	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	C	N246
247	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 404,6	C	N247
248	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 412,5	C	N248
255	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 380,6	C	N255
256	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 394,6	C	N256

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
257	4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 426,5	C	N257
258	4-(3-clorofenil)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 396,5	C	N258
259	2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-4-(3-metoxifenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 422,5	C	N259
260	4-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 440,5	C	N260
261	2-(1-(metilsulfonil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 438,5	C	N261

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
264	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 468,5	C	N264
265	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 420,6	C	N265
266	4-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahydrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 440,5	C	N266
268	2-(1-(etoximetil)ciclo-pentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 404,6	C	N268
269	4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 454,5	C	N269

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
270	4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 454,5	C	N270
271	2-(3,3-difluorciclo-butil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 386,5	C	N271
272	2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 384,6	C	N272
273	2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 352,5	C	N273
274	2-(3,3-difluorciclo-butil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 397,5	C	N274

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
275	2-sec-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 352,6	C	N275
276	2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 385,5	C	N276
277	2-tert-butil-6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 374,5	C	N277
278	2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 374,5	C	N278
279	2-tert-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano-[4,3-b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 352,6	C	N279

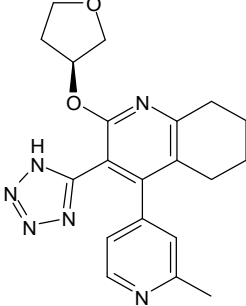
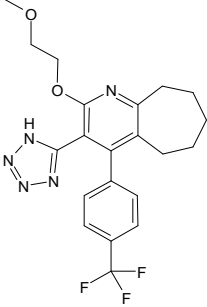
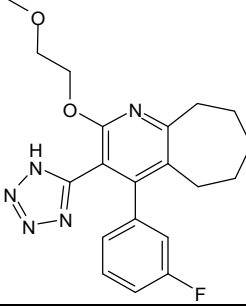
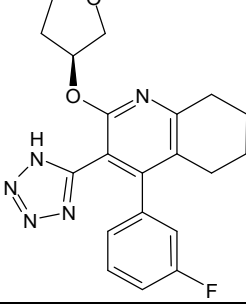
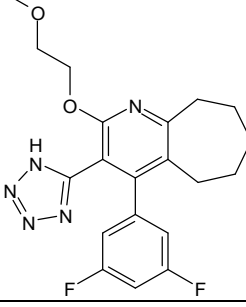
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
280	2-tert-butil-8,8-dimetil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 362,6	C	N280
281	2-tert-butil-7,7-dimetil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 348,6	C	N281
282	2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 377,6	C	N282
283	2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 366,2	C	N283
284	2-(1-(metoximetil)-ciclobutil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 388,6	C	N284

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
285	2-(1-(metoximetil)-ciclobutil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 405,2	C	N285
286	2-(1-(metoximetil)-ciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 394,6	C	N286
287	2-(perfluoretil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 408,7	C	N287
288	2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESN [M-H] ⁻ : 364,8	C	N288
289	2,4-bis(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina, sal trietilamina		ESP [M+H] ⁺ : 398,6	C	N289

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
290	2-isopropoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESN [M-H] ⁻ : 348,5	C	N290
291	2-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 322,4	C	N291
292	2-etoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 336,5	C	N292
293	(S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 378,6	C	N293
294	(R)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 378,5	C	N294

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
295	2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 340,5	C	N295
296	2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 354,6	C	N296
297	2-etoxi-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 351,5	C	N297
298	2-(2-metoxietoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 366,5	C	N298
299	4-fenil-2-((tetrahidro-furan-2-il)metoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 392,5	C	N299

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
300	2-(3-fluorpropoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 368,5	C	N300
301	2-(2,2-difluoretoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 372,5	C	N301
302	(S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 364,5	C	N302
303	4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 407,5	C	N303
304	(S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina		ESP [M+H] ⁺ : 393,5	C	N304

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
305	(S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 379,5	C	N305
306	2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 434,5	C	N306
307	4-(3-fluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 384,5	C	N307
308	(S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESN [M-H] ⁻ : 380,5	C	N308
309	4-(3,5-difluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 402,5	C	N309

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
310	(S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 396,5	C	N310
311	(S)-4-(3,5-difluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 414,5	C	N311
312	4-(2-fluorfenil)-2-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 396,5	C	N312
313	4-(2-fluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 384,4	C	N313
314	(S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 384,4	C	N314

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
315	2-(3-fluorpropoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 374,4	C	N315
316	(S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 384,4	C	N316
317	4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 392,5	C	N317
318	ácido 2-(1-metil-ciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 350,6	Z	N167
319	ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1-metilciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 384,5	Z	N170

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
320	ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclohexil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 368,6	Z	N171
321	ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 364,6	Z	N321
322	ácido 2-ciclohexil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 350,6	Z	de la impureza del N321
323	ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 379,5	Z	N172
324	ácido 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 365,5	Z	de la impureza del N172

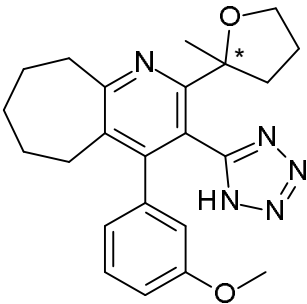
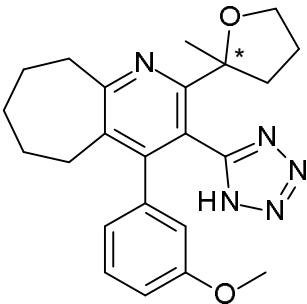
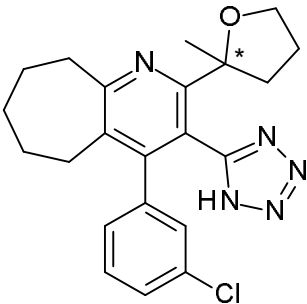
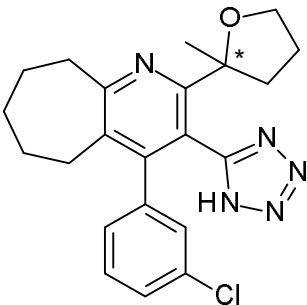
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
325	ácido 2-ciclopentil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carboxílico		ESP [M+H] ⁺ : 322,6	A	E325
326	2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-6-pentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 460,7	C	N326
327	2-metil-2-(4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)-propanoato de tert-butilo		ESP [M+H] ⁺ : 449,4	C	N327

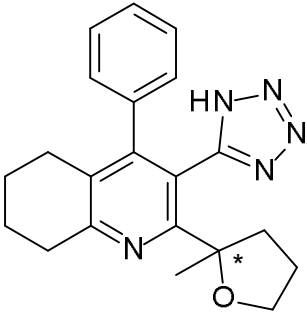
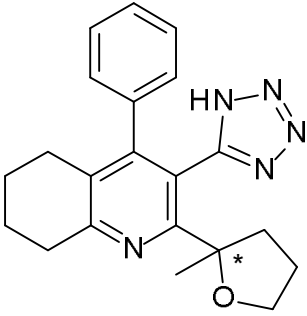
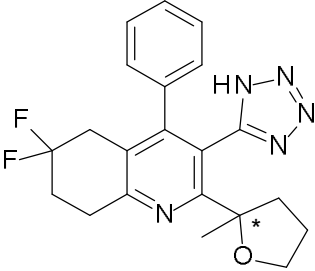
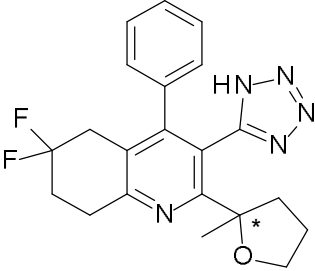
Método general X: los compuestos tetrazol que contienen centros y/o ejes estereogénicos pueden separarse por HPLC preparativa aplicando una de las condiciones siguientes.

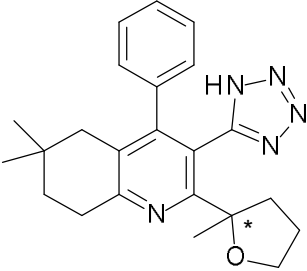
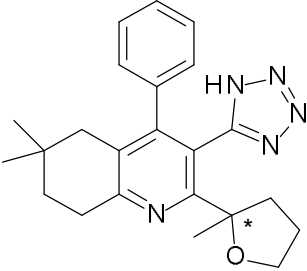
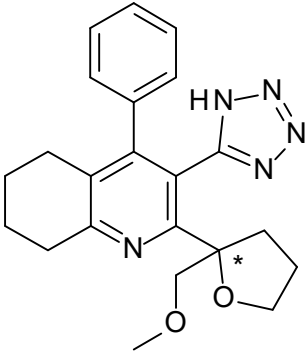
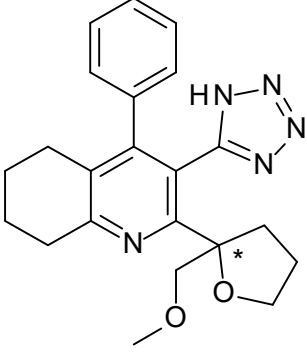
- 5 X1: Reprosil Chiral NR, iPrOH al 15% en heptano
 X2: Chiralpak AD-H, EtOH al 10% en heptano
 X3: Chiralpak AD, iPrOH al 10% en heptano
 X4: Chiralpak AD, EtOH al 10% en heptano
 X5: Chiralpak AD, EtOH al 5% en heptano
 10 X6: Chiralpak AD, iPrOH al 15% en heptano

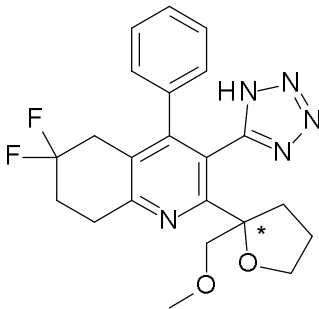
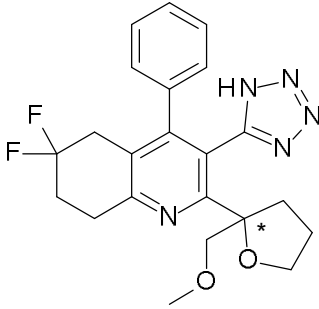
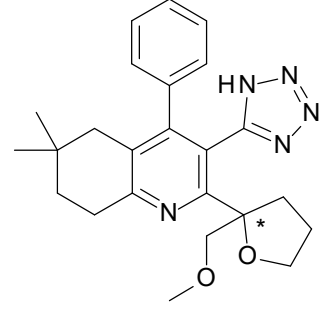
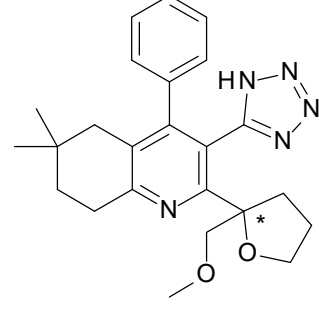
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
146	4-fenil-2-(R)-tetrahidro-furan-2-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,5	X1 1. pico	ej. 85

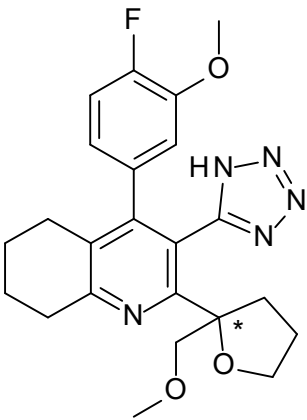
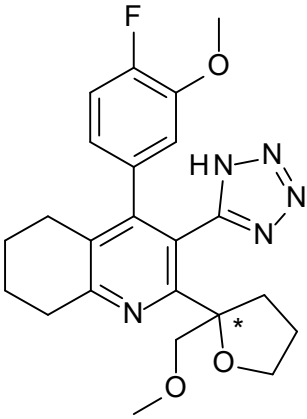
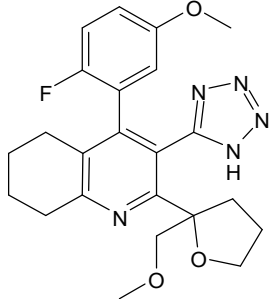
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
147	4-fenil-2-(S)-tetrahydro-furan-2-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 362,5	X1 2. pico	ej. 85
152	4-fenil-2-(tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,6	X2 1. pico	ej. 151
153	4-fenil-2-(tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,6	X2 2. pico	ej. 151
155	2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta-[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,5	X3 1. pico	ej. 154
156	2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 376,6	X3 2. pico	ej. 154

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
158	4-(3-metoxi-fenil)-2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 406,6	X4 1. pico	ej. 157
159	4-(3-metoxi-fenil)-2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 406,6	X4 2. pico	ej. 157
164	4-(3-cloro-fenil)-2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 410,5	X5 1. pico	ej. 163
165	4-(3-cloro-fenil)-2-(2-metil-tetrahydro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina		ESP [M+H] ⁺ : 410,5	X5 2. pico	ej. 163

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
231	2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 362,7	X3 1. pico	ej. 226
232	2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 362,7	X3 2. pico	ej. 226
233	6,6-difluor-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 398,7	X3 1. pico	ej. 227
234	6,6-difluor-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 398,7	X3 2. pico	ej. 227

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
235	6,6-dimetil-2-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 390,7	X3 1. pico	ej. 228
236	6,6-dimetil-2-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 390,7	X3 2. pico	ej. 228
249	2-(2-(metoximetil)-tetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 392,6	X3 1. pico	ej. 242
250	(S)-2-(2-(metoximetil)-tetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 392,6	X3 2. pico	ej. 242

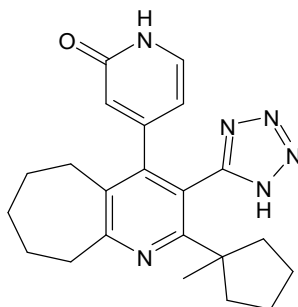
ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
251	6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetra-hidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 428,5	X3 1. pico	ej. 245
252	6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina		ESP [M+H] ⁺ : 428,5	X3 2. pico	ej. 245
253	2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 420,6	X3 1. pico	ej. 244
254	2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 420,6	X3 2. pico	ej. 244

ej.	nombre	estructura	EM	método	material partida
262	4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 440,5	X6 1. pico	ej. 260
263	4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 440,5	X6 2. pico	ej. 260
267	4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina		ESP [M+H] ⁺ : 440,5	X3 1. pico (configuración absoluta sin asignar)	ej. 266

Ejemplo 169

4-(2-(1-metilciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona

5

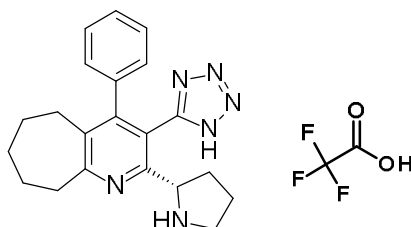


Se mezcla la 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-metilciclo-pentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]-piridina (ejemplo 168, 68,9 mg) con ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (1,42 g) y se agita la suspensión a 70°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se concentra dos veces con agua y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (26 mg) en forma de sólido incoloro. EM (ESP) = 391,7 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 211

2,2,2-trifluor-acetato de (S)-4-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina



10

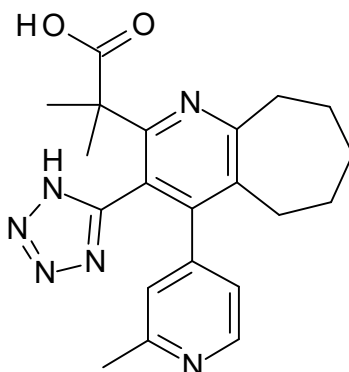
Se disuelve el (S)-2-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 210, 140 mg) en DCM (2 ml). Se añade el TFA (1,48 g) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se evapora el disolvente y se purifica el producto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (55 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (ESP): m/z = 361,6 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 328

ácido 2-metil-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)propanoico

20



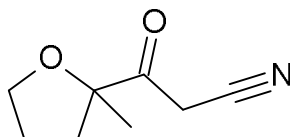
Se disuelve el 2-metil-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-2-il)propanoato de tert-butilo (ejemplo 327, 28 mg) en DCM (3 ml). Se añade el TFA (7,12 mg) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 27 h. Se evapora el disolvente y se purifica el producto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8 mg) en forma de sólido blanco. EM (ESP): m/z = 393,5 [M+H]⁺.

25

Compuesto intermedio B154

3-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-oxo-propanonitrilo

30

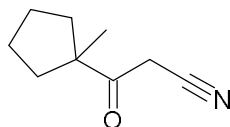


De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B79 se convierte el 2-metiltetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (CAS n° 1218915-91-3) en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Líquido incoloro. EM (ESP): m/z = 154,2 [M+H]⁺.

35

Compuesto intermedio B166

3-(1-metilciclopentil)-3-oxopropanonitrilo

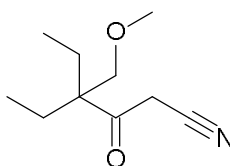


5 De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B79 se convierte el 1-metilciclopentanocarboxilato de metilo (CAS nº 4630-83-5) en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Aceite amarillo. EM (ESN): $m/z = 150,3 [M-H]^-$.

Compuesto intermedio B191

10

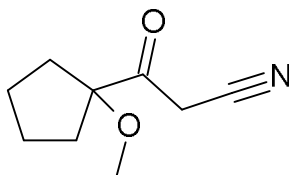
4-etil-4-(metoximetil)-3-oxohexanonitrilo



15 De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B218 se hace reaccionar el 2-etilbutanoato de etilo (CAS nº 2983-38-2) con diisopropilamida de litio y éter de metilo y clorometilo, obteniéndose 2-etil-2-(metoximetil)butanoato de etilo, que se convierte en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Líquido ligeramente amarillo. EM (ESP): $m/z = 189,3 [M+H]^+$.

20 Compuesto intermedio B200

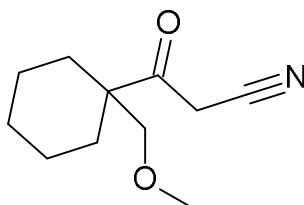
3-(1-metoxiciclopentil)-3-oxopropanonitrilo



25 De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B79 se convierte el 1-metoxiciclopentanocarboxilato de metilo (CAS nº 17860-29-6) en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Líquido ligeramente amarillo. EM (ESN): $m/z = 166,3 [M-H]^-$.

30 Compuesto intermedio B218

3-(1-(metoximetil)ciclohexil)-3-oxopropanonitrilo



35 En atmósfera de argón, a una solución de diisopropilamina (3,66 g, 5,15 ml, 36,1 mmoles) en THF (50 ml) se le añade lentamente a -78°C el n-butil-litio (1,6 M en n-hexano, 22,5 ml, 36,0 mmoles) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se añade por goteo una solución de ciclohexanocarboxilato de metilo (5 g, 35,2 mmoles) en THF (25 ml). Se deja calentar la mezcla a -40°C y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Se añade por goteo una solución de éter de metilo y clorometilo (2,83 g, 35,2 mmoles) en THF (12,5 ml). Una vez finalizada la adición, se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos

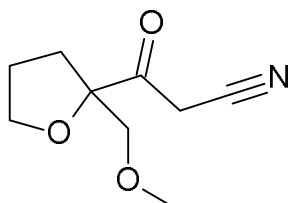
40

orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, formándose el 1-(metoximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo, que se convierte en el compuesto epigrafiado de modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B79 por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Aceite ligeramente amarillo. EM (ESP): $m/z = 196,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Compuesto intermedio B242

3-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-oxopropano-nitrilo



10

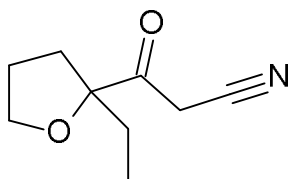
De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B218 se hace reaccionar el tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (CAS nº 37443-42-8) con diisopropilamida de litio y éter de metilo y clorometilo, obteniéndose el 2-(metoximetil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo, que se convierte en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Aceite ligeramente amarillo. EM (ESN): $m/z = 182,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Compuesto intermedio B246

3-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-3-oxopropanonitrilo

20



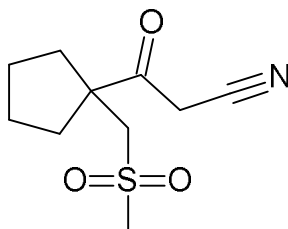
25

De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B218 se hace reaccionar el tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (CAS nº 37443-42-8) con diisopropilamida de litio e yodoetano, obteniéndose el 2-etiltetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo, que se convierte en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Aceite ligeramente amarillo. EM (ESN): $m/z = 166,4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Compuesto intermedio B261

3-(1-(metilsulfonilmetil)ciclopentil)-3-oxopropano-nitrilo

30



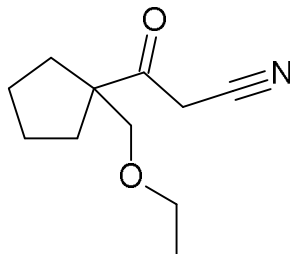
35

De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B218 se hace reaccionar el ciclopentanocarboxilato de metilo con diisopropilamida de litio y (clorometil)(metil)sulfano, formándose el 1-(metiltiometil)ciclopentanocarboxilato de metilo, que se convierte en 3-(1-(metiltiometil)ciclopentil)-3-oxopropanonitrilo por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Después se disuelve el 3-(1-(metiltiometil)-ciclopentil)-3-oxopropanonitrilo (210 mg, 1,06 mmoles) en diclorometano (10 ml), se le añade en una porción el ácido m-cloroperbenzoico (656 mg, 2,66 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la suspensión blanca resultante con agua y se extrae con DCM. Se lavan los extractos orgánicos con Na_2SO_3 (solución al 15% g/g) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secan con Na_2SO_4 (que contiene Na_2SO_3 sólido) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESN): $m/z = 228,3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

40

Compuesto intermedio B268

3-[1-(etoximetil)ciclopentil]-3-oxo-propanonitrilo



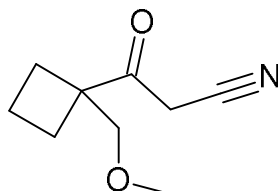
5

De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B79 se convierte el 1-(etoximetil)ciclopentanocarboxilato de metilo (CAS nº 1360569-15-8) en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Líquido amarillo. EM (ESN): $m/z = 194,3 [M-H]^+$.

10

Compuesto intermedio B284

3-(1-(metoximetil)ciclobutil)-3-oxopropanonitrilo



15

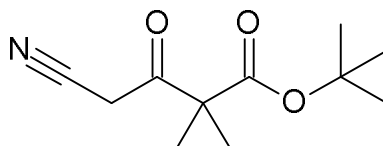
De modo similar a la síntesis del compuesto intermedio B218 se hace reaccionar el ciclobutanocarboxilato de metilo (CAS nº 765-85-5) con diisopropilamida de litio y éter de metilo y clorometilo, obteniéndose el 1-(metoximetil)ciclobutanocarboxilato de metilo, que se convierte en el compuesto epigrafiado por reacción con hidruro sódico y acetonitrilo en THF. Líquido amarillo. EM (ESN): $m/z = 166,3 [M-H]^+$.

20

Compuesto intermedio B327

4-ciano-2,2-dimetil-3-oxobutanoato de tert-butilo

25



Se enfría en un baño de hielo seco una solución de acetonitrilo (0,60 g, 14,6 mmoles) en THF (29 ml). Se añade por goteo el *n*-BuLi (9 ml de una solución 1,6 M en hexano, 14,4 mmoles) y se continúa la agitación durante 30 min. Se añade lentamente una solución de 2,2-dimetilmalonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (CAS nº 85293-46-5) (1,5 g, 7,3 mmoles) en THF (7 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 2 h. Se añade ácido acético (2,4 ml, en exceso) y se deja que la mezcla reaccionante vuelva a t.amb. Después de una separación por extracción (AcOEt/una solución acuosa saturada de sal de Seignette) se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra, formándose un líquido ligeramente anaranjado (1,4 g), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30

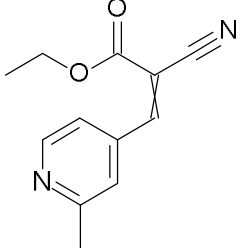
35

Compuestos intermedios adicionales K (mediante condensación de Knoevenagel)

Método general Z2: productos de Knoevenagel por reacción de cianoacetato de alquilo con aldehído y NH_4OAc a t. amb.

40

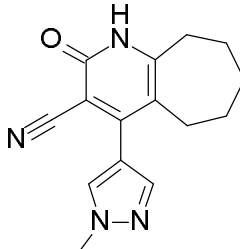
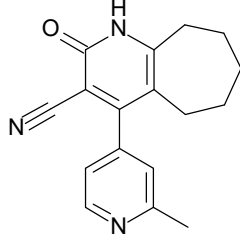
Se agita a t.amb. durante 1 h una mezcla del aldehído (1 eq.), 2-cianoacetato de alquilo (1 eq.), acetato amónico (1,5 eq.) y un alcohol (normalmente etanol). Después de la separación por extracción (AcOEt/ H_2O) se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido, que se emplea tal cual. Si fuera necesario, puede seguir purificándose por cromatografía y/o recristalización.

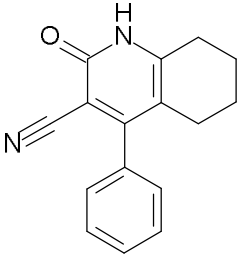
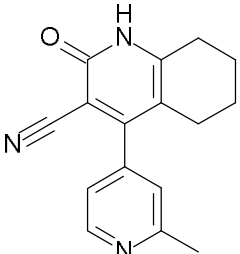
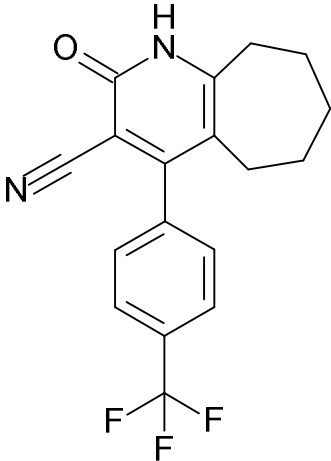
compuesto inter-medio	nombre y estructura	EM	método	reactivos
K297	2-ciano-3-(2-metil-piridin-4-il)acrilato de etilo 	ESP [M+H] ⁺ : 217,5	Z2	2-metilisonicotinaldehído, 2-cianoacetato de etilo

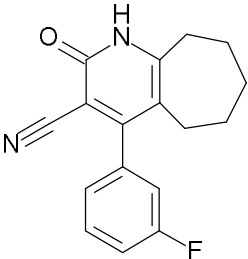
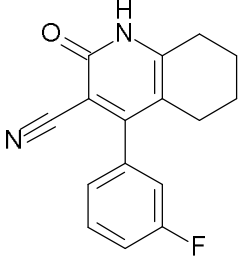
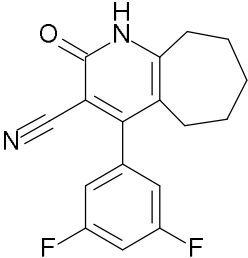
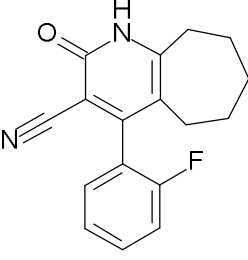
Compuestos intermedios adicionales P (piridonas)

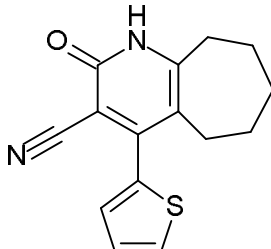
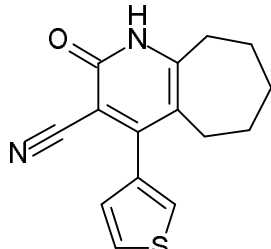
- 5 Método general Z1: piridonas a partir de cetonas, aductos de Knoevenagel, NH₄OAc (78°C) y posterior reacción con nitrato cérico-amónico

Se calienta a reflujo durante 2 - 12 h una mezcla de la cetona (1 eq.), el aducto de Knoevenagel (compuesto inter-medio K, 1 eq.), acetato amónico (3 eq.) y un alcohol (normalmente etanol). Se enfría la suspensión con un baño de hielo y se filtra, formándose el precipitado 1. Se concentran las aguas madres, se disuelven en acetona/agua (1/1) y se enfrían con un baño de hielo. Se añade el nitrato cérico-amónico (1 eq.) y se continúa la agitación a t.amb. durante 20 min - 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante, formándose el precipitado 2. Se reúnen los sólidos, se secan y pueden utilizarse tal cual. Si fuera necesario, el producto en bruto puede seguir purificándose por cromatografía y/o cristalización, obteniéndose el compuesto epigrafiado puro.

compuesto inter-medio	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P295	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 269,5	Z1	2-ciano-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilato de etilo, (CAS nº 1005866-02-3), cicloheptanona
P297	4-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 280,5	Z1	2-ciano-3-(2-metil-piridin-4-il)acrilato de etilo (compuesto intermedio K297), cicloheptanona

compuesto inter-medio	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P302	<p>2-oxo-4-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 251,5	Z1	2-ciano-3-fenilacrilato de etilo (CAS nº 2025-40-3), ciclohexanona
P305	<p>4-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 266,5	Z1	2-ciano-3-(2-metil-piridin-4-il)acrilato de etilo (compuesto intermedio K297), ciclohexanona
P306	<p>2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESN [M-H]: 331,4	Z1	2-ciano-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de etilo (CAS nº 149550-21-0), cicloheptanona

compuesto inter-medio	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P307	4-(3-fluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 283,4	Z1	2-ciano-3-(3-fluorfenil)acrilato de etilo (CAS n° 19310-52-2), cicloheptanona
P308	4-(3-fluorfenil)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 269,3	Z1	2-ciano-3-(3-fluorfenil)acrilato de etilo (CAS n° 19310-52-2), ciclohexanona
P309	4-(3,5-difluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 301,4	Z1	2-ciano-3-(3,5-difluorfenil)acrilato de etilo (CAS n° 623572-49-6), cicloheptanona
P312	4-(2-fluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 283,3	Z1	2-ciano-3-(2-fluorfenil)acrilato de etilo (CAS n° 84186-23-2), cicloheptanona

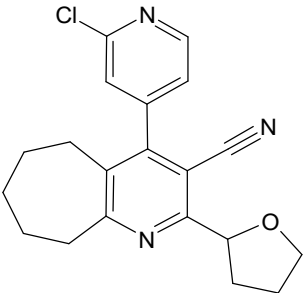
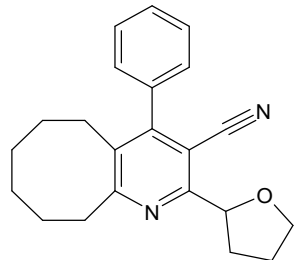
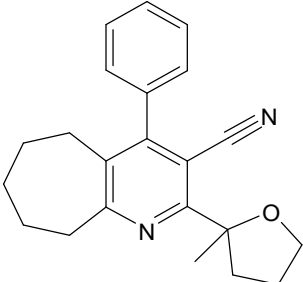
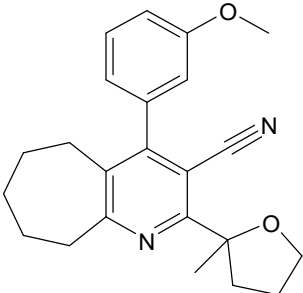
compuesto inter-medio	nombre y estructura	EM	método	reactivos
P314	2-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESN [M-H] ⁻ : 269,4	Z1	2-ciano-3-(tiofen-2-il)acrilato de etilo (CAS nº 31330-51-5), cicloheptanona
P316	2-oxo-4-(tiofen-3-il)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 271,4	Z1	2-ciano-3-(tiofen-3-il)acrilato de etilo (CAS nº 117106-47-5), cicloheptanona

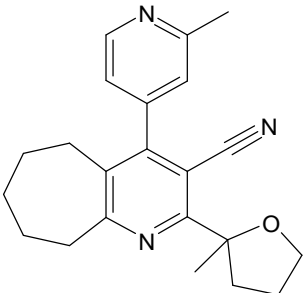
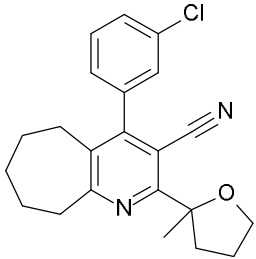
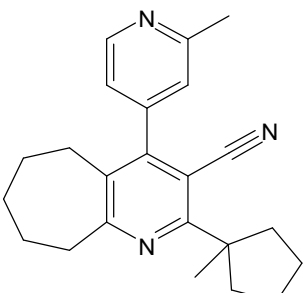
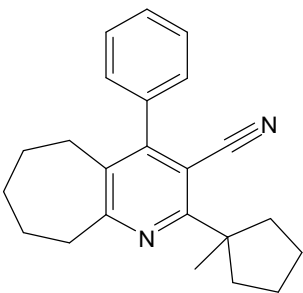
Compuestos intermedios adicionales E/N

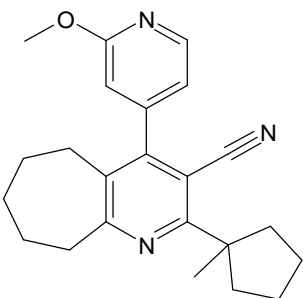
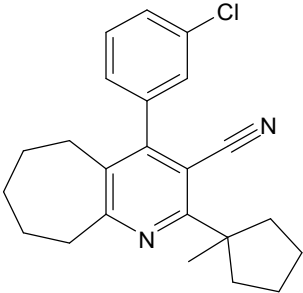
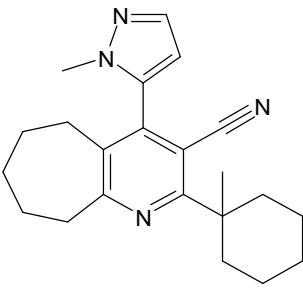
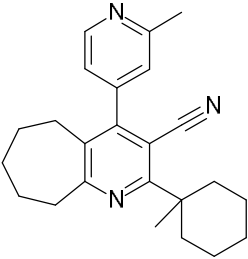
Método general Y: Conversión de piridonas en 2-alcoxi-piridinas a través de 2-cloropiridinas

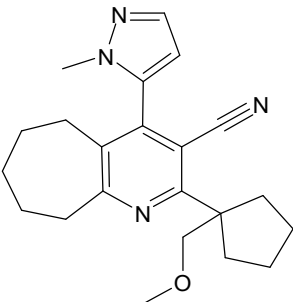
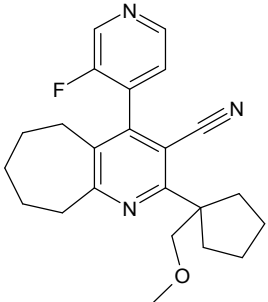
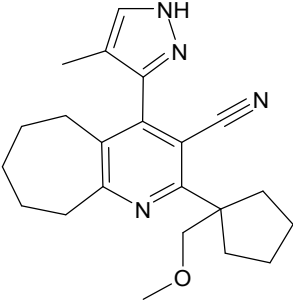
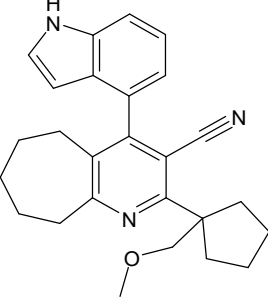
5 Paso 1: A una suspensión de piridona (compuesto intermedio P, 54,1 mmoles) en oxiclورو de fósforo (377 mmoles, 7 eq.) se le añade lentamente la DMF (23,1 mmoles, 0,43 eq.). Una vez ha cesado la reacción exotérmica se calienta la mezcla a 105°C durante 4 h. Se evaporan todos los componentes volátiles y se vierte lentamente el residuo aceitoso sobre agua. Se agita la suspensión durante 1 h, se filtra, se lava con agua y se seca, obteniéndose la 2-cloropiridina en forma de sólido marrón. El compuesto puede utilizarse tal cual o seguir purificándose por cromatografía.

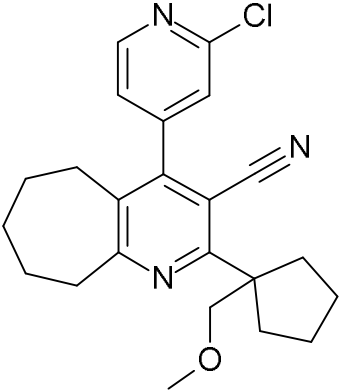
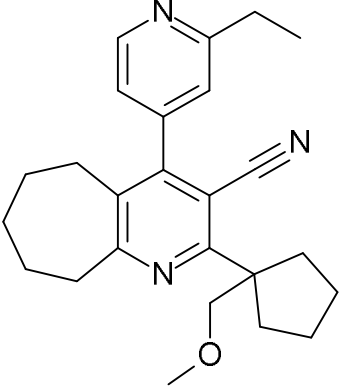
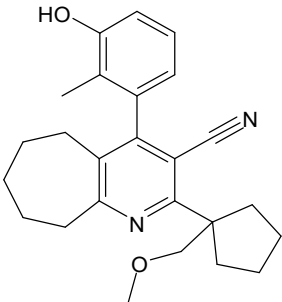
15 Paso 2: se disuelve el alcohol en cuestión (4,2 mmoles, 4 eq.) en THF (2 ml). Se añade el hidruro sódico (4 eq. de una dispersión al 55% en aceite mineral). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se le añade una suspensión de la cloropiridina obtenida en el paso 1 (1,1 mmoles, 1 eq.) en THF (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Por separación mediante extracción (agua/una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y posterior cromatografía se obtiene el compuesto deseado.

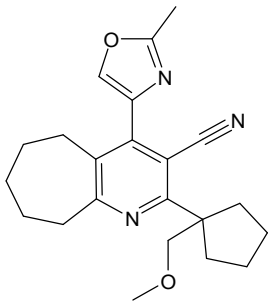
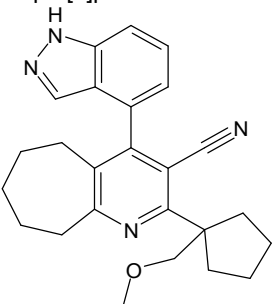
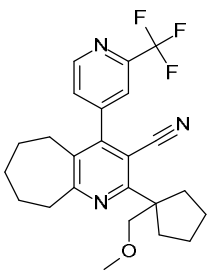
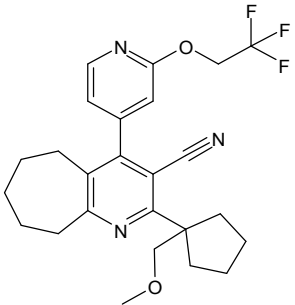
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N149R	<p>4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetra-hidrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 354,6	V	compuesto intermedio B85, 2-cloroiso-nicotinaldehído, cicloheptanona
N151	<p>4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrociclo-octa[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 333,5	V	compuesto intermedio B85, benzaldehído, ciclooctanona
N154	<p>2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 333,6	V	compuesto intermedio B154, benzaldehído, cicloheptanona
N157	<p>4-(3-metoxifenil)-2-(2-metiltetra-hidrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 363,5	V	compuesto intermedio B154, 3-metoxi-benzaldehído, cicloheptanona

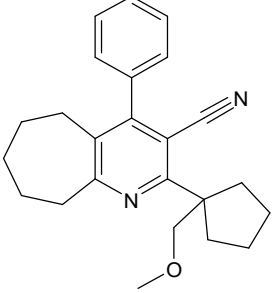
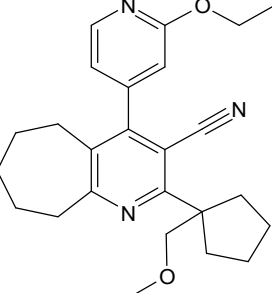
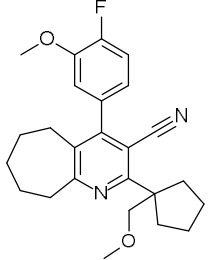
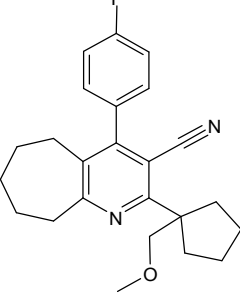
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N160	4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 348,5	V	compuesto intermedio B154, 2-metiliso-nicotinaldehído, cicloheptanona
N163	4-(3-clorofenil)-2-(2-metiltetra-hidrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 367,5	V	compuesto intermedio B154, 3-cloro-benzaldehído, cicloheptanona
N166	2-(1-metilciclopentil)-4-(2-metil-piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 346,5	V	compuesto intermedio B166, 2-metiliso-nicotinaldehído, cicloheptanona
N167	2-(1-metilciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+NH ₄] ⁺ : 349,6	V	compuesto intermedio B166, benzaldehído, cicloheptanona

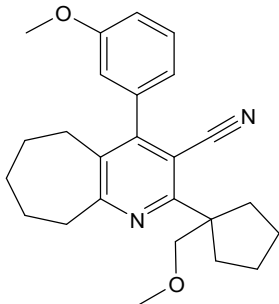
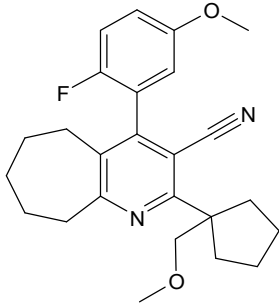
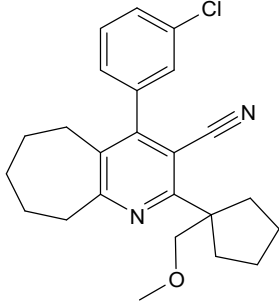
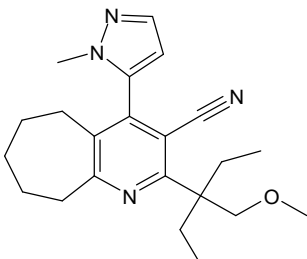
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N168	<p>4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-metil-ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 362,7	V	compuesto intermedio B166, 2-metoxiisonicotinaldehído, cicloheptanona
N170	<p>4-(3-clorofenil)-2-(1-metil-ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 		V	compuesto intermedio B166, 3-clorobenzaldehído, cicloheptanona
N171	<p>4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclohexil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 349,6	V	3-(1-metilciclo-hexil)-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-32-9), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, cicloheptanona
N172	<p>2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metil-4-piridil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo, contiene trazas de 2-ciclohexil-4-(2-metil-4-piridil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 360,5	V	3-(1-metilciclo-hexil)-3-oxo-propanonitrilo (CAS nº 95882-32-9), 2-metil-isonicotinaldehído, cicloheptanona

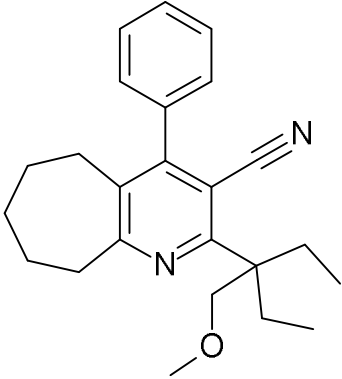
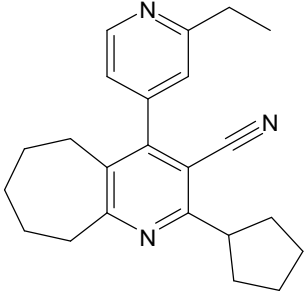
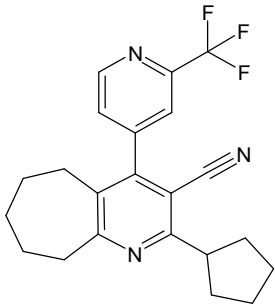
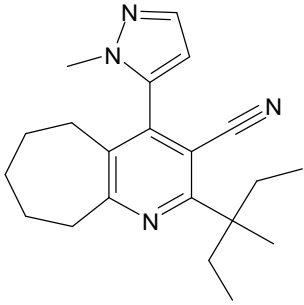
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N173	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,6	V	compuesto intermedio B94, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, cicloheptanona
N174	4-(3-fluorpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 380,5	V	compuesto intermedio B94, 3-fluoriso-nicotinaldehído, cicloheptanona
N175	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,6	V	compuesto intermedio B94, 4-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, cicloheptanona
N176	4-(1H-indol-4-il)-2-(1-(metoxi-metil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 400,7	V	compuesto intermedio B94, 1H-indol-4-carbaldehído, cicloheptanona

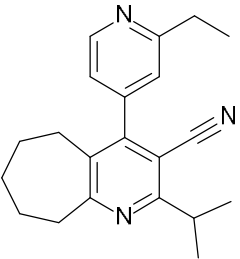
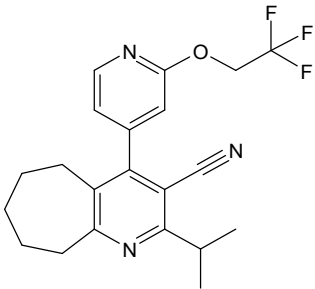
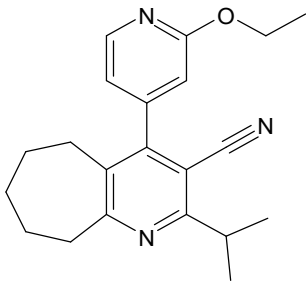
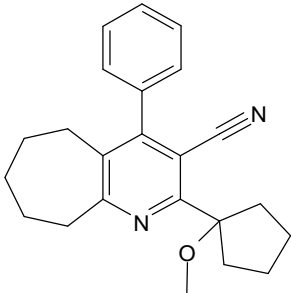
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N177	<p>4-(2-cloro-4-piridil)-2-[1-(metoximetil)ciclopentil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 396,5	V	compuesto intermedio B94, 2-cloroisonicotinaldehído, cicloheptanona
N178	<p>4-(2-etil-4-piridil)-2-[1-(metoximetil)ciclopentil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 390,6	V	compuesto intermedio B94, 2-etilisonicotinaldehído, cicloheptanona
N179	<p>4-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 391,7	V	compuesto intermedio B94, 3-hidroxi-2-metilbenzaldehído, cicloheptanona

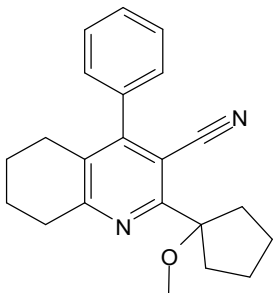
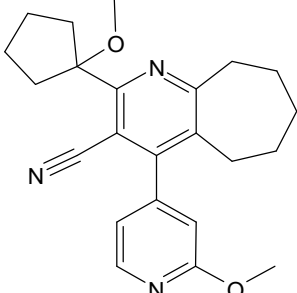
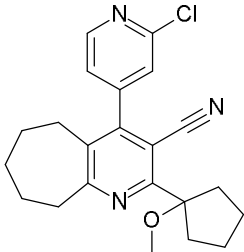
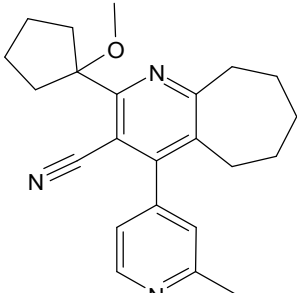
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N180	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metiloxazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 366,6	V	compuesto intermedio B94, 2-metiloxazol-4-carbaldehído, cicloheptanona
N181	4-(1H-indazol-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 401,7	V	compuesto intermedio B94, 1H-indazol-4-carbaldehído, cicloheptanona
N182	2-[1-(metoximetil)ciclopentil]-4-[2-(trifluormetil)-4-piridil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 		V	compuesto intermedio B94, 2-(trifluormetil)-isonicotinaldehído, cicloheptanona
N183	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 460,6	V	compuesto intermedio B94, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotinaldehído, cicloheptanona

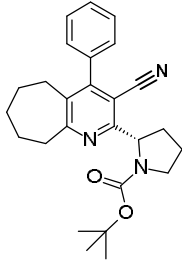
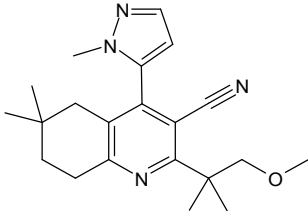
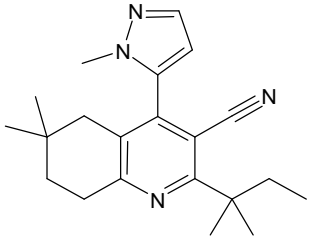
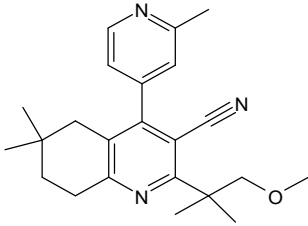
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N184	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 361,6	V	compuesto intermedio B94, benzaldehído, cicloheptanona
N185	4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 406,6	V	compuesto intermedio B94, 2-etoxiisonicotinaldehído, cicloheptanona
N186	4-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-2-[1-(metoximetil)ciclopentil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 409,6	V	compuesto intermedio B94, 4-fluor-3-metoxibenzaldehído, cicloheptanona
N187	4-(4-fluorfenil)-2-(1-(metoxi-metil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 379,6	V	compuesto intermedio B94, 4-fluor-benzaldehído, cicloheptanona

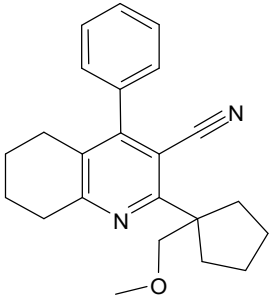
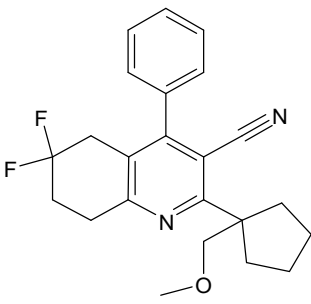
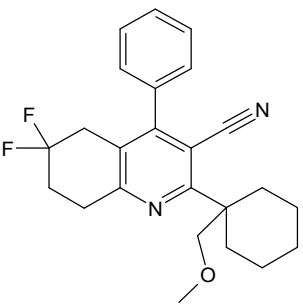
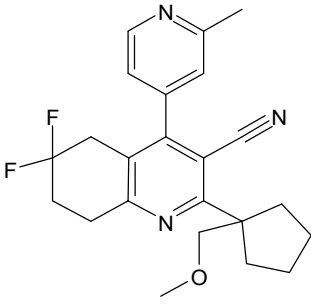
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N188	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 391,6	V	compuesto intermedio B94, 3-metoxi-benzaldehído, cicloheptanona
N189	4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 409,6	V	compuesto intermedio B94, 2-fluor-5-metoxi-benzaldehído, cicloheptanona
N190	4-(3-clorofenil)-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 		V	compuesto intermedio B94, 3-cloro-benzaldehído, cicloheptanona
N191	2-(3-(metoximetil)pentan-3-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 367,6	V	compuesto intermedio B191, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, cicloheptanona

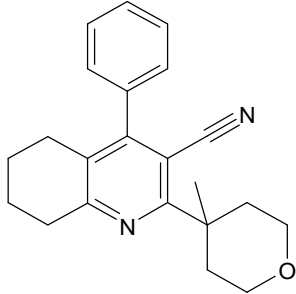
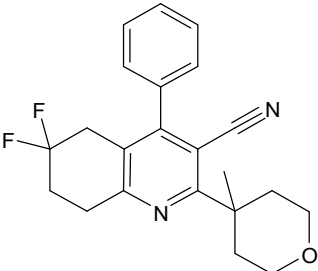
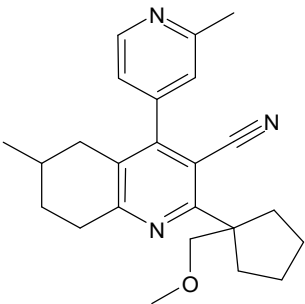
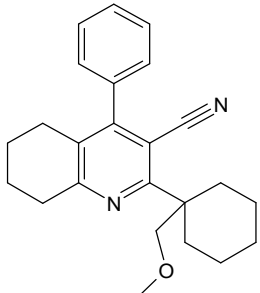
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N192	2-[1-etil-1-(metoximetil)propil]-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 		V	compuesto intermedio B191, benzaldehído, cicloheptanona
N193	2-ciclopentil-4-(2-etilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 346,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0), 2-etilisonicotinaldehído, cicloheptanona
N195	2-ciclopentil-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 386,5	V	3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 95882-33-0), 2-(trifluorometil)-isonicotinaldehído, cicloheptanona
N196	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metilpentan-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 337,7	V	4-etil-4-metil-3-oxohexanonitrilo (CAS nº 87539-07-9), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, cicloheptanona

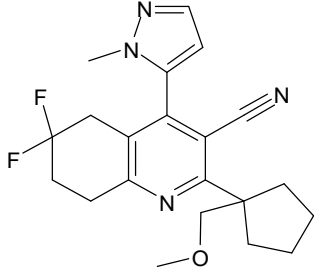
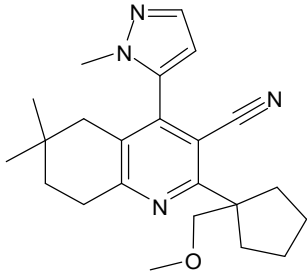
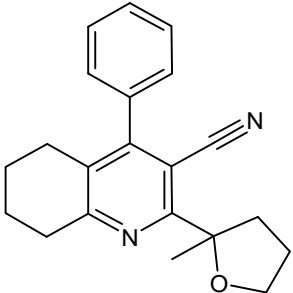
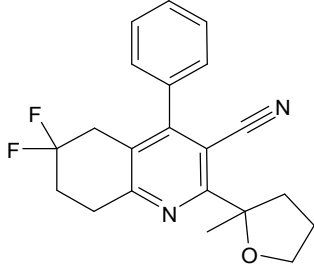
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N197	4-(2-etil-4-piridil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 320,5	V	4-metil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS n° 29509-06-6), 2-etil-isonicotinaldehído, cicloheptanona
N198	2-isopropil-4-(2-(2,2,2-trifluor-etoxi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 390,5	V	4-metil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS n° 29509-06-6), 2-(2,2,2-trifluoretoxi)-isonicotinaldehído, cicloheptanona
N199	4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,6	V	4-metil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS n° 29509-06-6), 2-etoxi-isonicotinaldehído, cicloheptanona
N200	2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 347,7	V	compuesto intermedio B200, benzaldehído, cicloheptanona

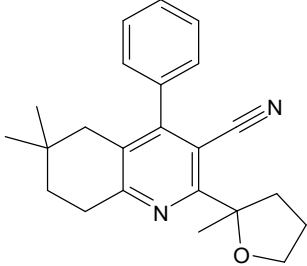
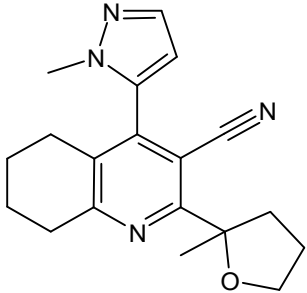
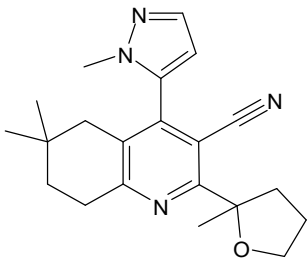
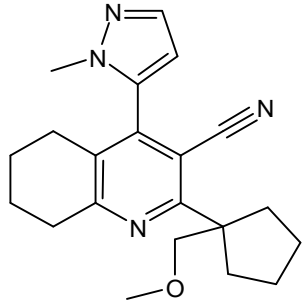
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N201	2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,6	V	compuesto intermedio B200, benzaldehído, ciclohexanona
N202	2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 378,5	V	compuesto intermedio B200, 2-metoxiisonicotinaldehído, cicloheptanona
N203	4-(2-cloro-4-piridil)-2-(1-metoxi-ciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 382,5	V	compuesto intermedio B200, 2-cloroisonicotinaldehído, cicloheptanona
N204	2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 362,5	V	compuesto intermedio B200, 2-metilisonicotinaldehído, cicloheptanona

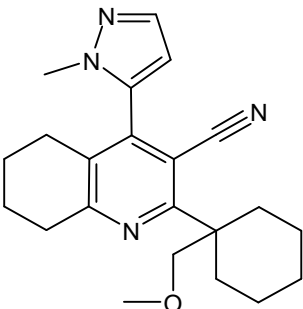
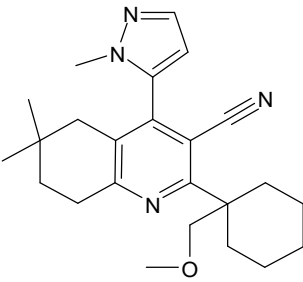
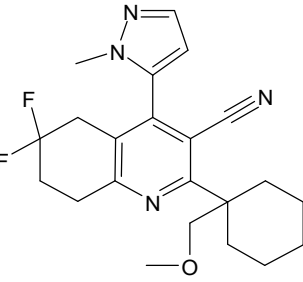
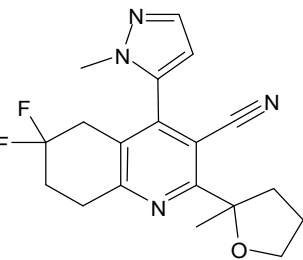
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N210	(S)-tert-butilo 2-(3-ciano-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato 	ESP [M+H] ⁺ : 418,7	V	(S)-tert-butilo 2-(2-cianoacetil)-pirrolidina-1-carboxilato (CAS n° 173690-69-2), benzaldehído, cicloheptanona
N213	2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 353,5	V	5-metoxi-4,4-di-metil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS n° 90087-79-9), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona
N214	6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tert-pentil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 337,5	V	4,4-dimetil-3-oxohexanonitrilo (CAS n° 876299-62-6), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona
N215	2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 364,6	V	5-metoxi-4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS n° 90087-79-9), 2-metilpiridina-4-carbaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona

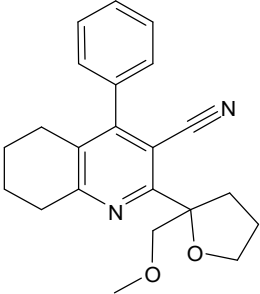
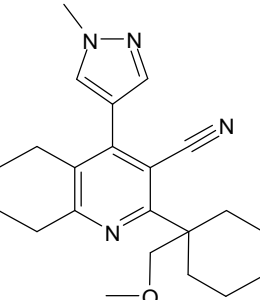
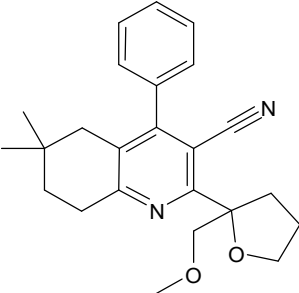
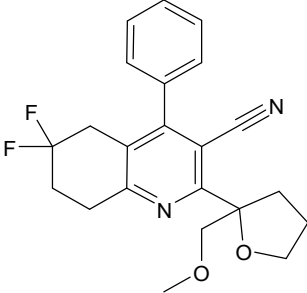
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N216	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 347,6	V	compuesto intermedio B94, benzaldehído, ciclohexanona
N217	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 383,6	V	compuesto intermedio B94, benzaldehído, 4,4-difluor- ciclohexanona
N218	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclohexil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 397,6	V	compuesto intermedio B218, benzaldehído, 4,4-difluor- ciclohexanona
N219	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 398,5	V	compuesto intermedio B94, 2-metilpiridina-4- carbaldehído, 4,4-difluor- ciclohexanona

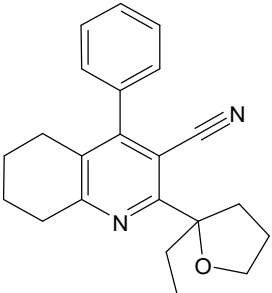
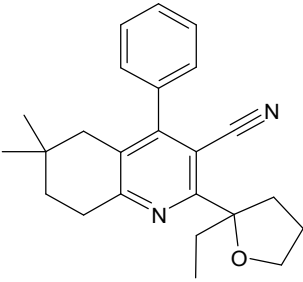
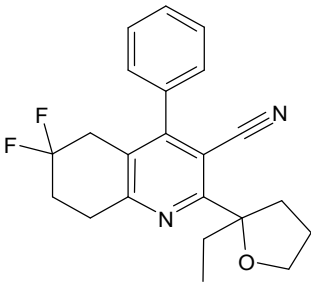
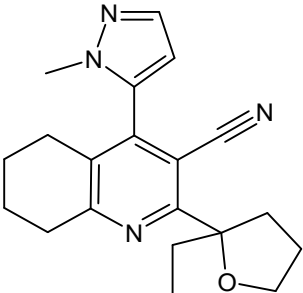
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N220	2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,5	V	compuesto intermedio B220, benzaldehído, ciclohexanona
N221	6,6-difluor-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 369,5	V	compuesto intermedio B220, benzaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona
N222	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 376,5	V	compuesto intermedio B94, 2-metilpiridina-4-carbaldehído, 4-metilciclo-hexanona
N223	2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 361,7	V	compuesto intermedio B218, benzaldehído, ciclohexanona

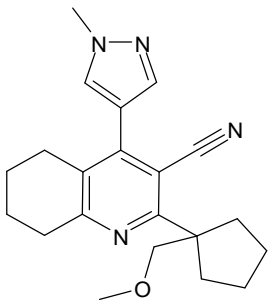
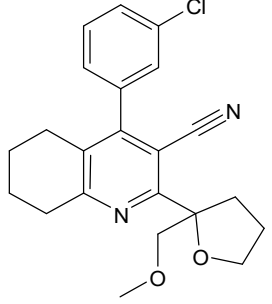
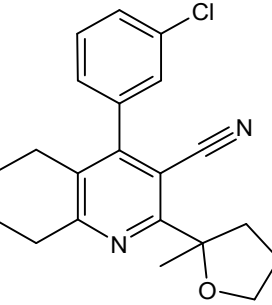
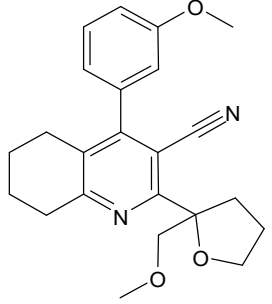
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N224	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 387,6	V	compuesto intermedio B94, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona
N225	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 379,6	V	compuesto intermedio B94, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona
N226	2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 319,5	V	compuesto intermedio B154, benzaldehído, ciclohexanona
N227	6,6-difluor-2-(2-metiltetra-hidrofuran-2-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 355,5	V	compuesto intermedio B154, benzaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona

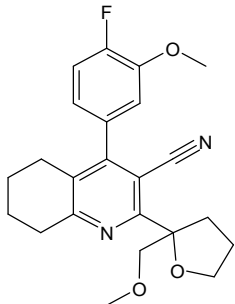
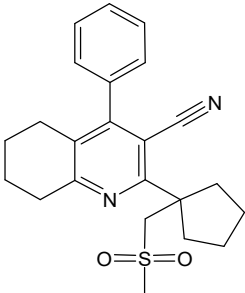
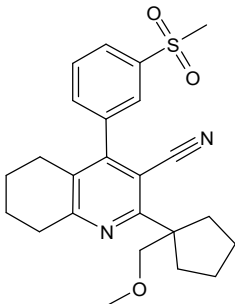
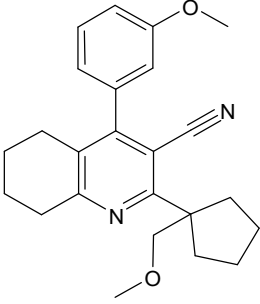
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N228	6,6-dimetil-2-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 347,6	V	compuesto intermedio B154, benzaldehído, 4,4-dimetil- ciclohexanona
N229	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 323,6	V	compuesto intermedio B154, 1-metil-1H-pirazol-5- carbaldehído, ciclohexanona
N230	6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,6	V	compuesto intermedio B154, 1-metil-1H-pirazol-5- carbaldehído, 4,4-dimetil- ciclohexanona
N237	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,7	V	compuesto intermedio B94, 1-metil-1H-pirazol-5- carbaldehído, ciclohexanona

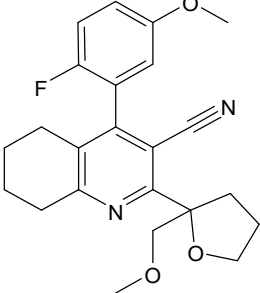
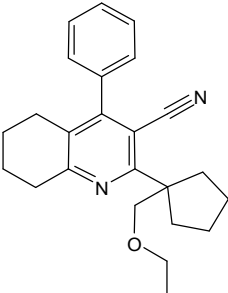
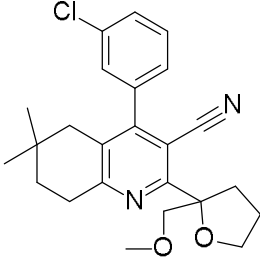
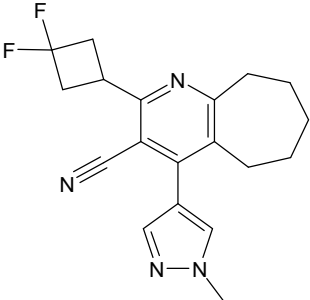
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N238	2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,6	V	compuesto intermedio B218, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, ciclohexanona
N239	2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 393,7	V	compuesto intermedio B218, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona
N240	6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)-ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 401,6	V	compuesto intermedio B218, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona
N241	6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 359,5	V	compuesto intermedio B154, 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona

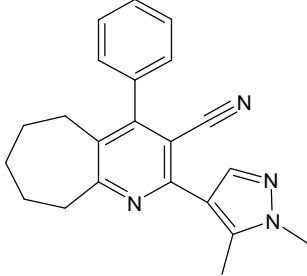
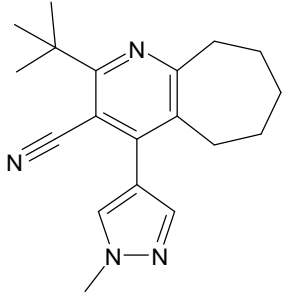
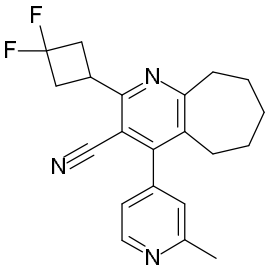
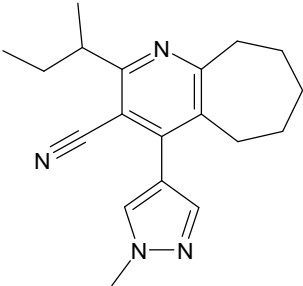
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N242	2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 349,5	V	compuesto intermedio B242, benzaldehído, ciclohexanona
N243	2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 365,7	V	compuesto intermedio B218, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, ciclohexanona
N244	2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 377,7	V	compuesto intermedio B242, benzaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona
N245	6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 385,5	V	compuesto intermedio B242, benzaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona

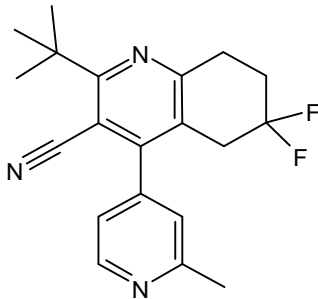
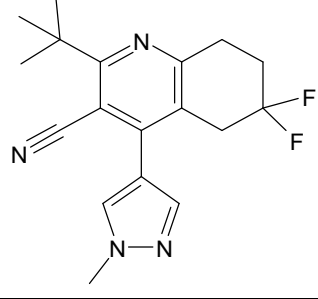
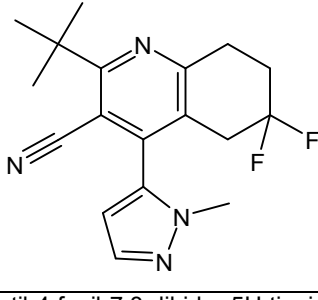
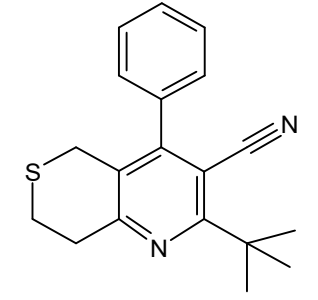
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N246	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 333,6	V	compuesto intermedio B246, benzaldehído, ciclohexanona
N247	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 361,6	V	compuesto intermedio B246, benzaldehído, 4,4-dimetil- ciclohexanona
N248	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-difluor-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 369,6	V	compuesto intermedio B246, benzaldehído, 4,4-difluor- ciclohexanona
N255	2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 337,6	V	compuesto intermedio B246, 1-metil-1H-pirazol-5- carbaldéhído, ciclohexanona

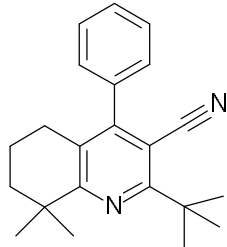
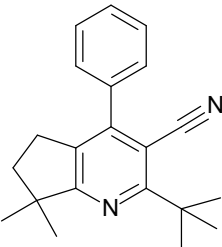
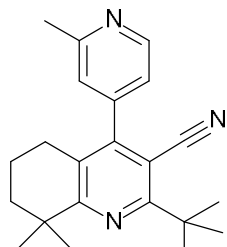
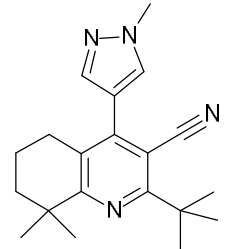
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N256	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,6	V	compuesto intermedio B94, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, ciclohexanona
N257	4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahydrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 383,5	V	compuesto intermedio B242, 3-cloro-benzaldehído, ciclohexanona
N258	4-(3-clorofenil)-2-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 353,5	V	compuesto intermedio B154, 3-cloro-benzaldehído, ciclohexanona
N259	2-(2-(metoximetil)tetrahydrofuran-2-il)-4-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 379,5	V	compuesto intermedio B242, 3-metoxi-benzaldehído, ciclohexanona

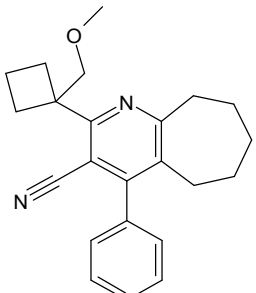
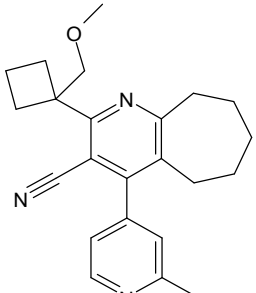
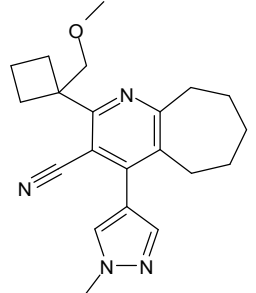
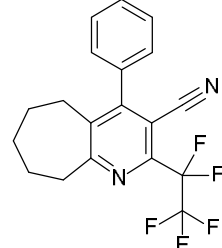
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N260	<p>4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahydrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 397,5	V	compuesto intermedio B242, 4-fluor-3-metoxi-benzaldehído, ciclohexanona
N261	<p>2-(1-(metilsulfonilmetil)ciclopentil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 395,5	V	compuesto intermedio B261, benzaldehído, ciclohexanona
N264	<p>2-[1-(metoximetil)ciclopentil]-4-(3-metilsulfonilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 425,6	V	compuesto intermedio B94, 3-(metilsulfonil)-benzaldehído, ciclohexanona
N265	<p>2-[1-(metoximetil)ciclopentil]-4-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 377,6	V	compuesto intermedio B94, 3-metoxi-benzaldehído, ciclohexanona

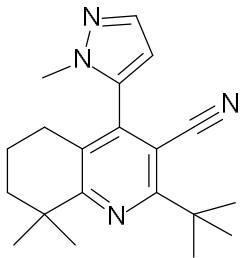
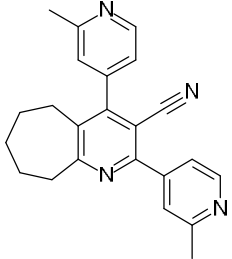
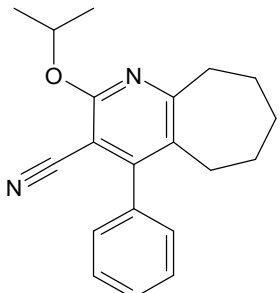
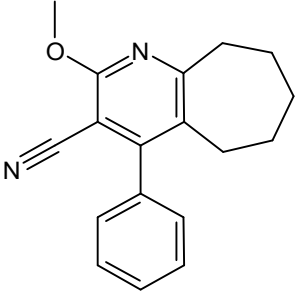
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N266	<p>4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 397,6	V	compuesto intermedio B242, 2-fluor-5-metoxibenzaldehído, ciclohexanona
N268	<p>2-(1-(etoximetil)ciclopentil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 361,5	V	compuesto intermedio B268, benzaldehído, ciclohexanona
N269R	<p>4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 411,5	V	compuesto intermedio B242, 3-clorobenzaldehído, 4,4-dimetil-ciclohexanona
N271	<p>2-(3,3-difluorciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 343,5	V	3-(3,3-difluorciclobutil)-3-oxopropanonitrilo (CAS nº 1234616-26-2), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, cicloheptanona

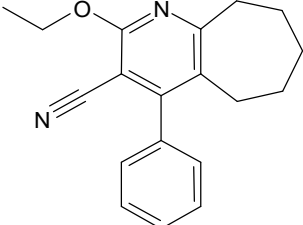
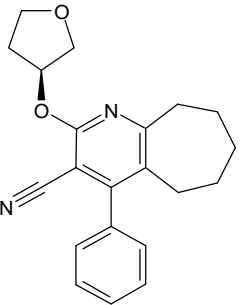
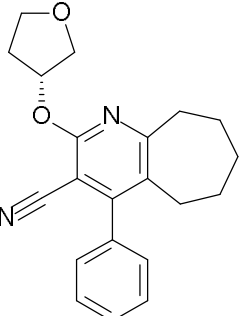
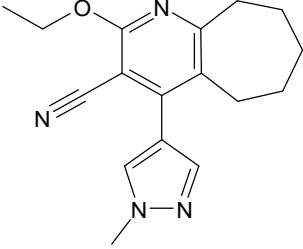
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N272	2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 343,6	V	3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 1006485-37-5), benzaldehído, cicloheptanona
N273	2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 309,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 59997-51-2), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, cicloheptanona
N274	2-(3,3-difluorciclobutil)-4-(2-metil-piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 354,5	V	3-(3,3-difluorciclobutil)-3-oxopropanonitrilo (CAS n° 1234616-26-2), 2-metilisonicotinaldehído, cicloheptanona
N275	2-sec-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 309,5	V	4-metil-3-oxohexanonitrilo (CAS n° 42124-66-3), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, cicloheptanona

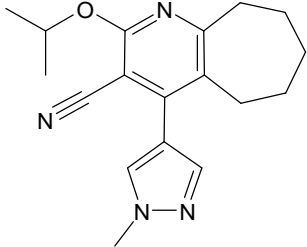
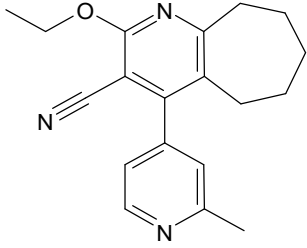
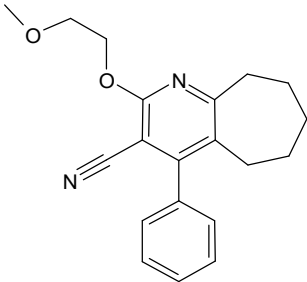
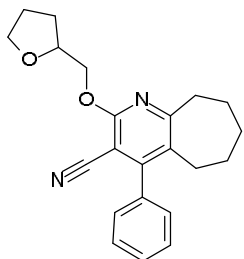
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N276	2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 342,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 59997-51-2), 2-metilisonicotinaldehído (CAS n° 63875-01-4), 4,4-difluor-ciclohexanona (CAS n° 22515-18-0)
N277	2-tert-butil-6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 331,0	V	4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 59997-51-2), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona (CAS n° 22515-18-0)
N278	2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 331,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 59997-51-2), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído, 4,4-difluor-ciclohexanona (CAS n° 22515-18-0)
N279	2-tert-butil-4-fenil-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 309,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (CAS n° 59997-51-2), benzaldehído, dihidro-2H-tiopirano-4(3H)-ona (CAS n° 1072-72-6)

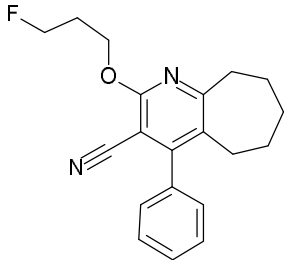
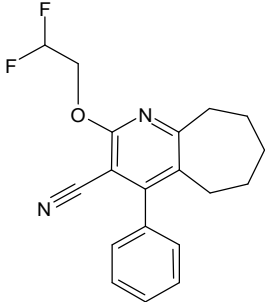
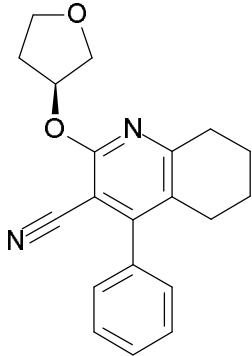
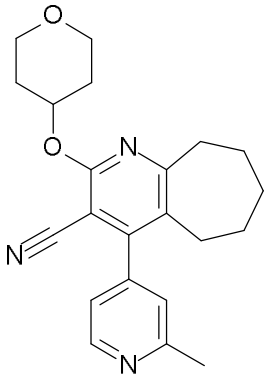
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N280	<p>2-tert-butil-8,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 319,6	V	4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (CAS n° 59997-51-2), benzaldehído, 2,2-dimetil-ciclohexanona (CAS n° 1193-47-1)
N281	<p>2-tert-butil-7,7-dimetil-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 305,6	V	4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (CAS n° 59997-51-2), benzaldehído, 2,2-dimetil-ciclopentanona (CAS n° 4541-20-1)
N282	<p>2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 334,6	V	4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo, 2-metilisonicotinaldehído, 2,2-dimetil-ciclohexanona
N283	<p>2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 323,5	V	4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo, 2,2-dimetil-ciclohexanona, 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS n° 25016-11-9)

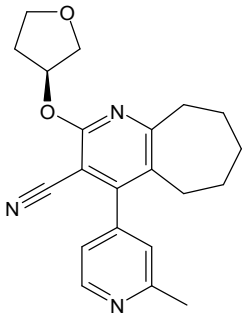
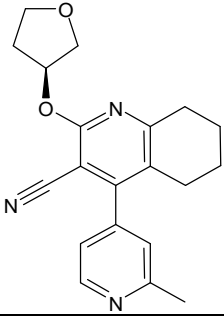
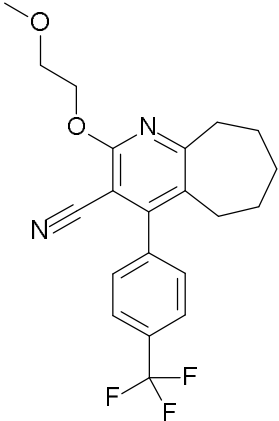
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N284	2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 347,2	V	compuesto intermedio B284 (3-(1-(metoximetil)ciclobutil)-3-oxopropano-nitrilo), benzaldehído, cicloheptanona
N285	2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 362,6	V	compuesto intermedio B284 (3-(1-(metoximetil)ciclobutil)-3-oxopropano-nitrilo), 2-metil-isonicotinaldehído, cicloheptanona
N286	2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 351,6	V	compuesto intermedio B284 (3-(1-(metoximetil)ciclobutil)-3-oxopropano-nitrilo), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, cicloheptanona
N287	2-(perfluoretil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina 	ESP [M] ⁺ : 366	V	4,4,5,5,5-penta-fluor-3-oxo-pentanitrilo (CAS n° 110234-69-0), benzaldehído, cicloheptanona

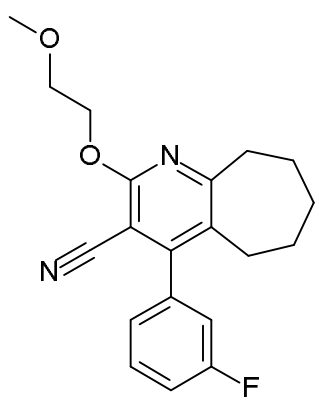
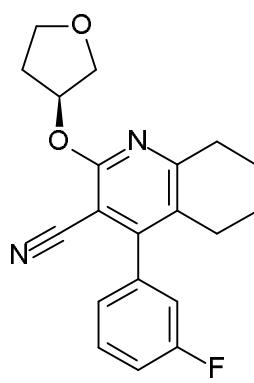
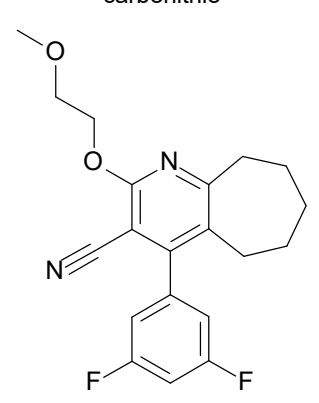
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N288	<p>2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 323,6	V	4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (CAS n° 59997-51-2), 1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (CAS n° 27258-33-9), 2,2-dimetilciclohexanona
N289	<p>2,4-bis(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 355,6	V	3-(2-metil-piridin-4-il)-3-oxopropanitrilo (CAS n° 1240521-95-2), 2-metilisonicotinaldehído, cicloheptanona
N290	<p>2-isopropoxi-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 307,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), isopropanol
N291	<p>2-metoxi-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 279,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), metanol

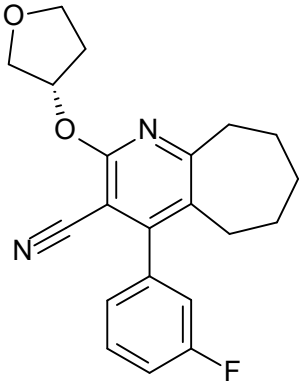
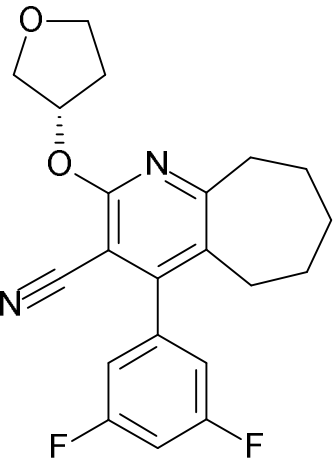
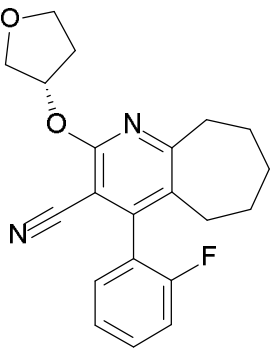
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N292	2-etoxi-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 293,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), etanol
N293	(S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 335,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), (S)-tetrahidro-furan-3-ol
N294	(R)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 335,6	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), (R)-tetrahidro-furan-3-ol
N295	2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 297,5	Y	compuesto intermedio P295, etanol

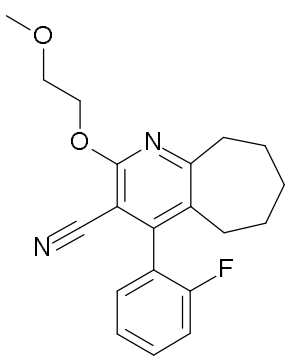
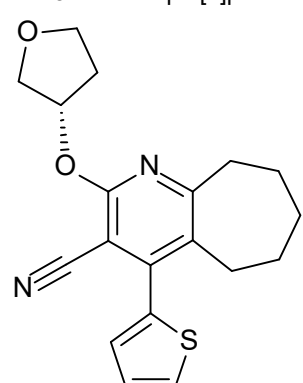
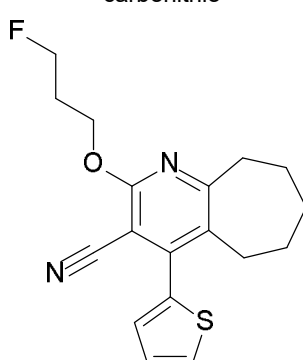
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N296	2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 311,5	Y	compuesto intermedio P295, isopropanol
N297	2-etoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 308,5	Y	compuesto intermedio P297, etanol
N298	2-(2-metoxietoxi)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 323,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), metoxietanol
N299	4-fenil-2-((tetrahidrofuran-2-il)-metoxi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 249,6	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), tetrahidrofuran-2-ilmetanol

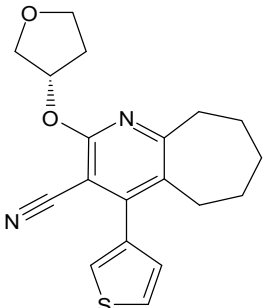
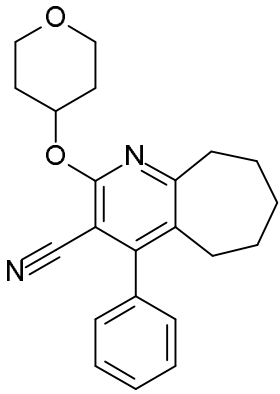
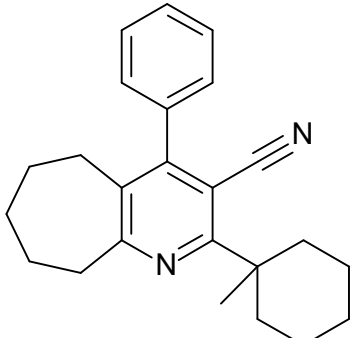
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N300	2-(3-fluorpropoxi)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 325,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), 3-fluor-1-propanol
N301	2-(2,2-difluoretoxi)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 329,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), 2,2-difluoretanol
N302	(S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 321,5	Y	2-oxo-4-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P302), (S)-tetrahidrofuran-3-ol
N303	4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 364,5	Y	4-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P297), tetrahidro-2H-piran-4-ol

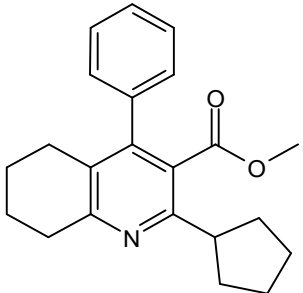
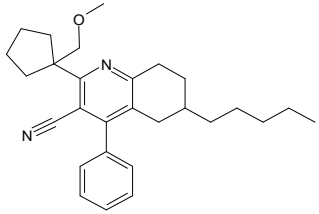
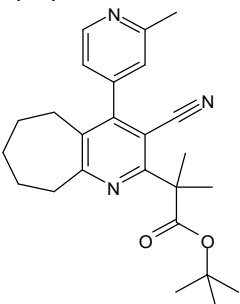
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N304	(S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 350,5	Y	4-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P297), (S)-tetra-hidrofuran-3-ol
N305	(S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 379,5	Y	4-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P305), (S)-tetra-hidrofuran-3-ol
N306	2-(2-metoxietoxi)-4-(4-(trifluor-metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo 	ESP [M+H] ⁺ : 391,4	Y	2-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P306), 2-metoxi-etanol

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N307	<p>4-(3-fluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 341,4	Y	4-(3-fluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P307), 2-metoxi-etanol
N308	<p>(S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 339,4	Y	(S)-4-(3-fluor-fenil)-2-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P308), 2-(S)-tetrahidrofuran-3-ol
N309	<p>4-(3,5-difluorfenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 359,4	Y	4-(3,5-difluor-fenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P309), 2-metoxi-etanol,

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N310	<p>(S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 353,5	Y	4-(3-fluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P307), (S)-tetrahidrofuran-3-ol
N311	<p>(S)-4-(3,5-difluorfenil)-2-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 371,4	Y	4-(3,5-difluor-fenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio 309), (S)-tetrahidrofuran-3-ol
N312	<p>4-(2-fluorfenil)-2-((S)-tetrahidro-furan-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 353,5	Y	4-(2-fluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]-piridina-3-carbo-nitrilo (compuesto intermedio P312), (S)-tetrahidrofuran-3-ol

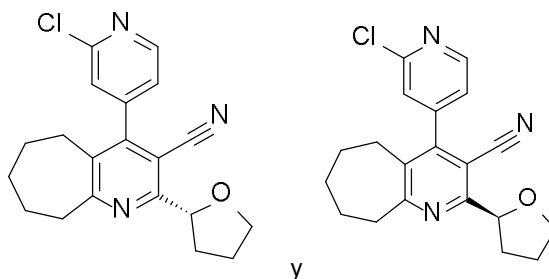
comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N313	<p>4-(2-fluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 341,4	Y	4-(2-fluorfenil)-2-oxo-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P312), 2-metoxi-etanol
N314	<p>(S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p>  <p>carbonitrilo</p>	ESP [M+H] ⁺ : 341,4	Y	2-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo, (compuesto intermedio P314), (S)-tetrahidrofuran-3-ol
N315	<p>2-(3-fluorpropoxi)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 331,5	Y	2-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo, (compuesto intermedio P314), 3-fluoropropan-1-ol

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
N316	<p>(S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-4-(tiofen-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 341,3	Y	2-oxo-4-(3-tienil)-1,5,6,7,8,9-hexahidrociclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P316), (S)-tetrahidrofuran-3-ol
N317	<p>4-fenil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 	ESP [M+H] ⁺ : 349,5	Y	2-oxo-4-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio P30), tetrahydro-2H-piran-4-ol
N321	<p>2-(1-metilciclohexil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo, contiene trazas de 2-ciclohexil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo</p> 		V	compuesto intermedio B171, benzaldehído, cicloheptanona

comp. interm.	nombre y estructura	EM	método	reactivos
E325	2-ciclopentil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carboxilato de metilo 	ESP [M+H] ⁺ : 336,6	P	compuesto intermedio K6, ciclohexanona
N326	2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6-pentil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carbonitrilo 		V	compuesto intermedio B94, benzaldehído, 4-pentilciclohexanona
N327	2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridin-2-il)-2-metilpropanoato de tert-butilo 	ESP [M+H] ⁺ : 406,6	V	4-ciano-2,2-di-metil-3-oxo-butanoato de tert-butilo (compuesto intermedio B327), 2-metilisonicotinaldehído, cicloheptanona

Compuestos intermedios N149 y N150

5 (R)-4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo y (S)-4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo

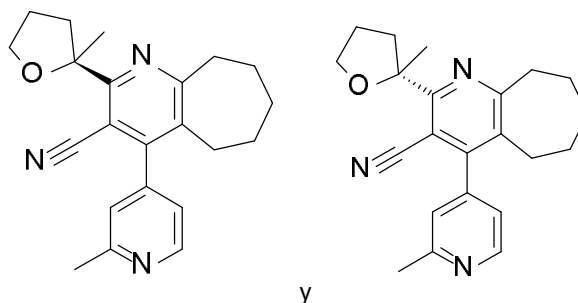


10 Se separa el compuesto intermedio N149R en sus enantiómeros realizando una cromatografía quiral (Chiralpak AD, isopropanol/heptano = 1:9), obteniéndose los compuestos epigrafiados en forma de sólidos de color blanco mate. N149 enantiómero que eluye en primer lugar (+), ESP [M+H]⁺: 354,5

N150 enantiómero que eluye en segundo lugar (-), ESP [M+H]⁺: 354,5.

Compuestos intermedios N161 y N162

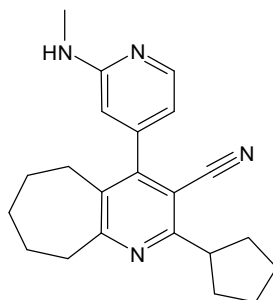
- 5 2-[(2S)-2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo y 2-[(2R)-2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo



- 10 Se separa el compuesto intermedio N160 en sus enantiómeros realizando una cromatografía quiral (Reprosil Chiral NR, EtOH al 15% en heptano), obteniéndose los compuestos epigrafiados en forma de sólidos de color blanco mate. N161 enantiómero que eluye en primer lugar (-), ESP [M+H]⁺: 348,5
N162 enantiómero que eluye en segundo lugar (+), ESP [M+H]⁺: 348,5.

15 Compuesto intermedio N194

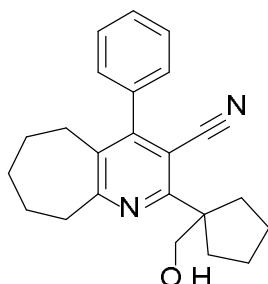
2-ciclopentil-4-(2-(metilamino)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo



- 20 En un autoclave de acero inoxidable se agitan a 150°C durante 18 h el 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio N103, 209 mg) y la metilamina (8M en etanol, 5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía (SiO₂, EtOAc del 0 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (66 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. ESP [M+H]⁺: 347,6.

25 Compuesto intermedio N205

2-[1-(hidroximetil)ciclopentil]-4-fenil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo

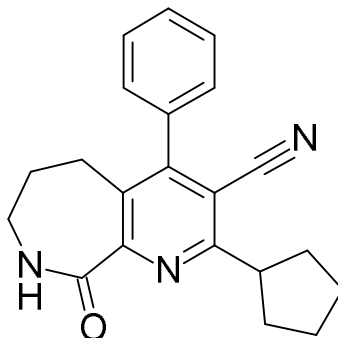


- 30 Se mezcla el 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo (compuesto intermedio N184, 200 mg) con el acetonitrilo (2,5 ml), formándose una solución incolora. A continuación se añade a t.amb. una suspensión de yoduro sódico (166 mg) en acetonitrilo (2,5 ml) y trimetilclorosilano (121 mg). Se agita la

mezcla a t.amb. durante 1,5 h, después a 60°C durante 33 h y a t.amb. durante 17 días. A lo largo de este tiempo añaden por dos veces porciones adicionales de trimetilclorosilano (121 mg) y de yoduro sódico (166 mg). Se añaden 5 g de gel de sílice y se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc del 0% al 50% en n-heptano) y después por CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, mezcla 1:1 de n-heptano/AcOEt), obteniéndose el compuesto epigrafiado (no totalmente puro) en forma de espuma ligeramente marrón (114 mg), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. ESP $[M+H]^+$: 347,6.

Compuesto intermedio N212

10 2-ciclopentil-9-oxo-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-c]azepina-3-carbonitrilo

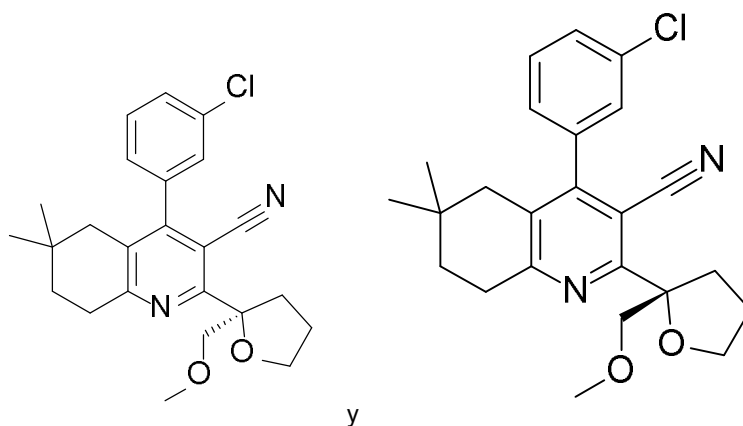


15 Se mezclan la 3-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-1H-azepin-2(5H)-ona (3 g), el benzaldehído (1,64 g), el 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo (2,12 g) y acetato amónico (5,95 g) con tolueno (45,0 ml) y se calienta a reflujo durante 90 min eliminando el agua mediante una trampa Dean-Stark. Se concentra la mezcla reaccionante. Se suspende el semisólido residual de color marrón en acetona (75,0 ml). Después de añadir lentamente una solución de nitrato cérico-amónico (16,9 g) en agua (30,0 ml) se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y acetato de etilo, se separa y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas una vez con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica la goma residual de color marrón-rojizo por cromatografía (SiO₂, EtOAc del 0 al 100% en heptano) y después se tritura con éter de isopropilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,25 g) en forma de sólido blanco mate. ESP $[M+H]^+$: 332,6.

20 Como producto secundario se obtiene el 2-ciclopentil-5-oxo-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepina-3-carbonitrilo (1,04 g).

Compuestos intermedios N269 y N270

30 (R)-4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo y (S)-4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo



35 Se separa el compuesto intermedio N269R en sus enantiómeros realizando una cromatografía quiral (Reprosil Chiral NR, EtOH al 10% en heptano), obteniéndose los compuestos epigrafiados en forma de sólidos incoloros. N269 enantiómero que eluye en primer lugar (-), ESP $[M+H]^+$: 411,5. N270 enantiómero que eluye en segundo lugar (+), ESP $[M+H]^+$: 411,5.

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente.

5	ingrediente activo	<u>por tableta</u> 200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
10	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

		425 mg

Ejemplo B

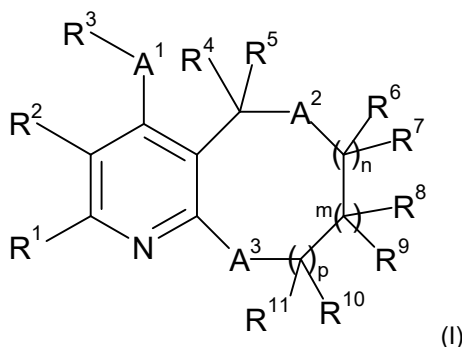
15 Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente.

		<u>por cápsula</u>
	ingrediente activo	100,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
20	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg

25		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



5

en la que:

- R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxi-carbonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, cicloalcoxilalquilo, cicloalcoxialquilo sustituido, hidroxialquilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalcoxi, heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo o aminocarbonilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, cicloalcoxi sustituido, cicloalcoxialquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxi y alcoxialquilo y dichos amino sustituido y aminocarbonilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- R^2 es -COOH, tetrazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-on-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-tion-3-ilo, [1,2,3,5]oxatiadiazol-2-óxido-4-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-on-3-ilo, isoxazol-3-ol-5-ilo, 5-alquilisoxazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilisoxazol-3-ol-4-ilo, furazan-3-ol-4-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-cicloalquilsulfonilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-alquilsulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-cicloalquil-sulfonilamino-[1,2,4]triazol-3-ilo, 5-alquilisotiazol-3-ol-4-ilo, 5-cicloalquilisotiazol-3-ol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ol-4-ilo, 1,4-dihidro-tetrazol-5-on-1-ilo, tetrazol-5-il-carbamoilo, tetrazol-5-carbonilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-dion-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-on-3-ilo, 2,4-dihidro-[1,2,4]-triazol-3-on-5-sulfanilo, [1,2,4]triazol-3-sulfanilo, [1,2,4]triazol-3-sulfinilo, [1,2,4]triazol-3-sulfonilo, 4-alquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-pirazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-[1,2,3]triazol-1-ol-5-ilo, 5-alquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 5-cicloalquil-imidazol-1-ol-2-ilo, 4-alquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-cicloalquil-imidazol-1-ol-5-ilo, 4-alquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]-tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dialquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]-tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4-cicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]-tiadiazolidin-3-on-5-ilo, 4,4-dicicloalquil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,5]-tiadiazolidin-3-on-5-ilo, tiazolidina-2,4-dion-5-ilo, oxazolidina-2,4-dion-5-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(E)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 3-[1-hidroxi-met-(Z)-ilideno]-pirrolidina-2,4-dion-1-ilo, 5-metil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5,5-dialquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5-cicloalquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 5,5-dicicloalquil-4-hidroxifuran-2-on-3-ilo, 3-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-dion-4-ilo o 3-hidroxiciclobut-3-eno-1,2-diona-4-amino;
- R^3 es fenilo, fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxi, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, amino y amino sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
- A^1 es un enlace o $CR^{12}R^{13}$;
- A^2 es $-CR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}$, $-O$, $-S$, $-S(O)$ o $-S(O)_2$;
- A^3 es $-CR^{17}R^{18}$, $-C(O)NR^{19}$, $-NR^{19}$, $-O$, $-S$, $-S(O)$ o $-S(O)_2$;
- R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{18} se eligen con independencia entre H, halógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, haloalcoxi y haloalquilo;
- R^{12} y R^{13} se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo.
- R^{16} y R^{19} se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y alquilcarbonilo.
- n , m y p se eligen con independencia entre cero y 1;
- o sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,

amino o amino sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilcoxi sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxicarbonilo y alcoxialquilo y dicho amino sustituido está sustituido sobre el átomo de nitrógeno por dos alquilo.

5 3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R² es -COOH, tetrazol-5-ilo o [1,3,4]oxadiazol-2-tion-5-ilo.

10 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R³ es fenilo, fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido, dihidropiridinilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo y amino sustituido sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo.

15 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que A¹ es un enlace.

20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que A² es -CR¹⁴R¹⁵-, -NR¹⁶-, -O- y -S-.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, elegido entre:

25 ácido 2-isopropil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 8-acetil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 8-etil-2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 4-(3-clorofenil)-2-ciclohexil-8-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclohexil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclopentil-8-etil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclopentil-8-etil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 30 ácido 2-ciclopentil-6,8-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico;
 ácido 2-isopropil-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 6-etil-2-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;
 ácido 2-isopropil-6,6-dimetil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 35 ácido 2-ciclopentil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 2-(dietilamino)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridina-3-carboxílico;
 40 ácido 6-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;
 ácido 2-(dietilamino)-6-metil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carboxílico;
 ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;
 ácido 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-(dietilamino)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico;
 45 ácido 4-(3-clorofenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;
 5-(6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona;
 6-metil-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 N,N-dietil-6-metil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-amina;
 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 50 N,N-dietil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-amina;
 6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 N,N-dietil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(3-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 55 4-(3-clorofenil)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(4-fluorfenil)-6-metil-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(4-fluorfenil)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 60 4-(5-clorotiofen-2-il)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 N,N-dietil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 5-metil-3-(2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)isoxazol;
 N,N-dietil-4-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 65 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(piperidin-1-il)-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

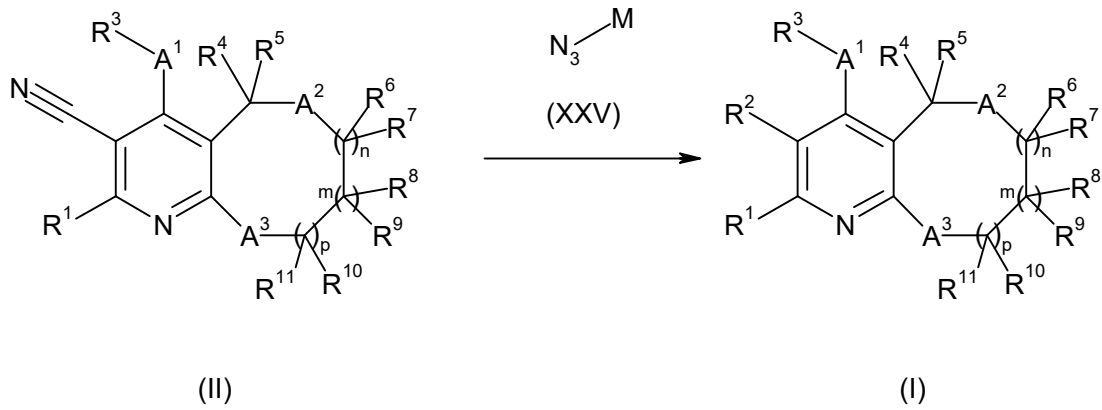
- N,N-dietil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(5-metilfuran-2-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 N,N-dietil-4-(5-metilfuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 10 4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluorazetidina-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 N,N-dietil-4-(4-metiltiazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 4-metil-5-(2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-4-il)tiazol;
 N,N-dietil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina-2-amina;
 15 4-(5-clorotiofen-2-il)-2-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 dietil-[4-pirimidin-5-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-il]-amina;
 N,N-dietil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 N,N-dietil-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 20 4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 2-propil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-piridin-4-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 25 4-(3-cloro-fenil)-2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-1-etilpiridin-2(1H)-ona;
 5-(2-ciclohexil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 30 2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(piridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 1-(4-(3-clorofenil)-2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-di-hidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona;
 2-ciclopentil-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 40 2-ciclopentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclohexil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(3-fluorpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 45 2-ciclohexil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5-(2-ciclobutil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 2-ciclohexil-4-(pirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(pirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 50 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(piridazin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(6-metilpiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-isopropil-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 55 2-ciclopentil-4-(pirimidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(2-(2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)fenoksi)etanol;
 2-ciclopentil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-isopropil-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 60 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-isopropilpiridin-4-il)-2-(pentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(pentan-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclohexil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 65 2-ciclohexil-6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclohexil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

- 2-ciclopentil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(2-ciclohexil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol;
 5 4-(2-ciclohexil-6-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(2,2,2-trifluor-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina;
 2-ciclopentil-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-6-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 10 6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-tert-pentil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina;
 15 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(3-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(3-(trifluormetil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 20 2-tert-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3,3-difluorociclobutil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(4-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)oxazol;
 2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 25 2-tert-butil-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-2-metiloxazol;
 2-tert-butil-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluormetil)-1H-imidazol-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 30 2-tert-butil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(2-butil-1H-imidazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-furan-2-il-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-sec-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3-fluorfenil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 2-sec-butil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, elegido entre:
- 40 4-fenil-2-(R)-tetrahidro-furan-2-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(S)-tetrahidro-furan-2-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (R)-4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 45 (S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 (R)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina;
 2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-((S)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-((R)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 50 4-(3-metoxifenil)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-metoxi-fenil)-2-((S)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-metoxi-fenil)-2-((R)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-[(2S)-2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 55 2-[(2R)-2-metiloxolan-2-il]-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-clorofenil)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-cloro-fenil)-2-((S)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-cloro-fenil)-2-((R)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metilciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 60 2-(1-metilciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-metilciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-(1-metilciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)piridin-2(1H)-ona;
 4-(3-cloro-fenil)-2-(1-metilciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclohexil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 65 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoximetil-ciclopentil)-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;

- 4-(3-fluorpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1H-indol-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5 4-(2-etilpiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 3-(2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-2-metil-fenol;
 4-(2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-2-metil-oxazol;
 4-(1H-indazol-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-
 10 hepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoksi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 15 4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(4-fluorfenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(3-cloro-fenil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 20 2-(3-(metoximetil)pentan-3-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-
 piridina;
 2-(3-(metoximetil)pentan-3-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-(2-etilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il)-N-metilpiridina-2-amina;
 25 2-ciclopentil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metilpentan-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etilpiridin-4-il)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(2-(2,2,2-trifluoretoksi)piridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-etoxipiridin-4-il)-2-isopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 30 2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-metoxiciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-metoxiciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 (1-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-(3-clorofenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 (1-(4-(4-fluorfenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)ciclopentil)metanol;
 40 (S)-2-(4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-fenil-2-(pirrolidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-c]azepin-9(6H)-ona;
 2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tert-pentil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 45 2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6,6-dimetil-4-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-metoximetil-ciclohexil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 50 2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 55 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-dimetil-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 60 6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-6,6-difluor-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-6,6-difluor-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 65 (R)-6,6-dimetil-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-6,6-dimetil-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

- 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-6,6-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 5 6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-metiltetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 10 2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 15 (R)-6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-6,6-difluor-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-etiltetrahidrofuran-2-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 20 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(3-clorofenil)-2-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-(3-metoxifenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 25 2-(1-(metilsulfonilmetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-4-(4-fluor-3-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidro-furan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(3-metoxifenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 30 4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(2-fluor-5-metoxifenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(etoximetil)ciclopentil)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-4-(3-clorofenil)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 35 2-(3,3-difluorciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3,3-difluorciclobutil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-sec-butil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 40 2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-tert-butil-6,6-difluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-tert-butil-6,6-difluor-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina;
 2-tert-butil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina;
 2-tert-butil-8,8-dimetil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 45 2-tert-butil-7,7-dimetil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina;
 2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 50 2-(1-(metoximetil)ciclobutil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(perfluoretil)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-tert-butil-8,8-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2,4-bis(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-isopropoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 55 2-metoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-etoxi-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo;
 (R)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo;
 2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 60 2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-etoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(2-metoxietoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-fenil-2-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3-fluorpropoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 65 2-(2,2-difluoretoxi)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

- 4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina;
 (S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina;
 (S)-4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 5 4-(3-fluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(3,5-difluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(3-fluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-4-(3,5-difluorfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 10 4-(2-fluorfenil)-2-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-fluorfenil)-2-(2-metoxietoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(3-fluorpropoxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (S)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(tiofen-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 15 4-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 ácido 2-(1-metilciclopentil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1-metilciclopentil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metilciclohexil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 20 ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclohexil-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclohexil-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 ácido 2-ciclopentil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxílico;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-6-pentil-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 25 2-metil-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)propanoato de tert-
 butilo;
 ácido 2-metil-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il)-propanoico;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, elegido entre:
- 6-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 4-(3-clorofenil)-N,N-dietil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-2-amina;
 2-ciclopentil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 35 4-fenil-2-(tetrahidrofuran-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 2-ciclopentil-6,6-difluor-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-6-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 2-ciclopentil-6,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 40 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y 8, elegido entre:
- 2-((R)-2-metil-tetrahidro-furan-2-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 45 2-(1-metilciclopentil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 4-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina;
 (R)-6,6-dimetil-2-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (R)-2-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-fenil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;
 (S)-4-fenil-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carbonitrilo;
 50 ácido 2-(1-metilciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxílico;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 que consiste
 en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (XXV), en el que M es
 55 sodio, trialquil-estaño o trialquilsililo.



12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

5

13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

10

14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.