

Clarke, Mo
COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108659- -00006-0000

Fecha: 2012-09-14 15:30:58
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 50

P-1532

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **08.108.659**
Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7233 notificado por fijación en lista el 07 de mayo de 2012, cuyo plazo fue prorrogado mediante escrito radicado el 2 de agosto de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 – 96 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Las modificaciones realizadas tienen como objeto subsanar las objeciones presentadas por el examinador a la claridad y la patentabilidad de la solicitud.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de patentabilidad, planteadas por el examinador en su concepto técnico, relacionadas con la claridad y la patentabilidad de la invención.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando que es demasiado amplio y no se encuentra debidamente sustentado por la Descripción, particularmente los ejemplos. Al respecto, el, solicitante quisiera anotar que la Decisión 486 es perfectamente clara al establecer que el alcance de la invención estará dado por las reivindicaciones, en ningún momento se establece que dicho alcance deberá ser igual al de los ejemplos. De hecho, el Artículo 30 de la Decisión 486 establece que las reivindicaciones deben estar sustentadas por la descripción, cuyas características están plenamente definidas

P-1532

K

por el Artículo 28. Más aún, el Artículo 51 establece claramente que la función de la descripción es la de permitir interpretar las reivindicaciones, cosa que se logra satisfactoriamente en la solicitud en estudio. En vista de lo anterior, el solicitante considera que la exigencia del examinador de que la materia reclamada deba ser igual a la de los ejemplos carece de fundamentos normativos suficientes.

Es función del examinador proporcionar los argumentos técnicos necesarios para demostrar que la materia reclamada, parte o toda ella, no cumple con el objeto para el cual fue desarrollada. Si el examinador considera que alguna modalidad de la invención no es correspondiente al objeto o no posee la actividad reclamada, entonces debe proporcionar pruebas contundentes que sustenten su argumento. En caso contrario, el examinador deberá actuar de acuerdo al principio de buena fe establecido en la Constitución Nacional y aceptar que todos y cada uno de los compuestos que se pueden obtener de acuerdo al capítulo reivindicatorio tienen la actividad reclamada.

El solicitante también quisiera anotar que, debido a la naturaleza de la materia reclamada, la exigencia del examinador afecta de manera indebida el derecho del solicitante a proteger su invención de la forma más completa conocida. La presente solicitud se dirige a productos farmacéuticos los cuales, al momento de su desarrollo, aún no han pasado por las pruebas clínicas que permiten establecer cuales cumplen con las condiciones necesarias para su uso en humanos.

Si el solicitante limitara el alcance de la invención a los compuestos de los ejemplos y, por alguna razón, ninguno de estos compuestos fuera apto para el consumo humano pero otros compuestos descritos pero no ejemplificados si, dichos compuestos quedarían desprotegidos y la solicitud de patente perdería su sentido.

Aún así, con el fin de acelerar el proceso de la patente, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han subsanado las objeciones presentadas por el examinador, limitando el alcance de las reivindicaciones dentro de lo razonable pero sin ceñirse estrictamente a lo dicho en los ejemplos.

3. Falta de Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad WO 2005/014548 (en adelante D1), argumentando que la misma ya enseñaba las características esenciales de la invención.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que en la nueva reivindicación 1 se limita la definición de Ar a ciclopropilo y se elimina el C₁₋₆ alquilo como definición de R¹. Por lo, la presente solicitud ya no comprende compuestos

enseñado por D1.

En este sentido, me permito manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la *totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes*. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis íntegro mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la anterioridad D1.

Es necesario resaltar que el examinador está considerando los aspectos generales de la invención, sin tener en cuenta que son las particularidades las que conceden la novedad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*” (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios; y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

4. Falta de Altura Inventiva

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y WO 2005/066171 (en adelante D2). El examinador argumenta lo siguiente:

“Estas modalidades del compuesto objeto de esta solicitud se diferencian de los de D1, en que R1 puede ser por ejemplo: alquil, nRaRb (Ra y Rb son H=Amino), O-alquilo C1-6 (alcoxi).

No obstante, la anterior diferencia no se observa ningún efecto inesperado ya que los compuestos reivindicados presentan la misma actividad, como moduladores del canal de catión VR1.

Sin embargo, D2 ya divulgaba compuestos derivados de pirimidinas condensadas y sus composiciones (párrafos 20 a 22), como moduladores de los canales de calcio y sodio, para tratar ciertos trastornos como el dolor (dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático), del tracto gastrointestinal (síndrome de colon irritable) y del tracto urinario como la incontinencia, con un IC50 de <100 NM, al igual que el de los compuestos reivindicados [(D2 pag 137, ejem'plod 3, 4, 5, 6; pag 141 ejemplos 28 y 29; pag 145, ejemplos 65 y 60)]”.

Al respecto, le solicitante quisiera anotar lo siguiente:

En primer lugar, es necesario llamar la atención del examinador al hecho que esta errado al afirmar que *“los compuestos reivindicados presentan la misma actividad, como moduladores del canal de catión VR1”*. Contrario a lo establecido por el examinador, la anterioridad D1 no enseña ni sugiere moduladores de TRPV-1 como los que se enseñan en la presente solicitud. Una lectura simple de las páginas 2 – 11 de D1 le permite al experto con habilidad ordinaria en la materia observar que el objeto de D1 son los canales de sodio y calcio activados por voltaje. La actividad de los compuestos de D1 se ejerce sobre proteínas completamente diferentes a las que se modulan mediante los compuestos de la presente solicitud.

Si bien tanto D1 como la solicitud en estudio se relacionan con el control del dolor, los mecanismos biológicos son diferentes y, por ende, aunque presentan la misma actividad no siguen la misma ruta. Por lo tanto, puesto que la solicitud en

estudio no se relaciona con la modulación de los canales de sodio y calcio como mecanismo para tratar el dolor, sino con la modulación de las proteínas receptoras de vaniloide, más específicamente el receptor de vaniloide 1, la anterioridad D1 no puede ser considerada como el documento del estado del arte más cercano a la presente solicitud.

Por su parte, la anterioridad D2 se relaciona con la modulación de los canales iónicos entre los que se cuentan los canales de sodio, calcio, potasio, etc. Según se establece en dicha anterioridad, los canales iónicos se ven afectados por dos causas, ya sea una diferencia en potencial entre los lados opuestos de la membrana o la presencia de un ligando. Entre los canales afectados por la presencia de un ligando se encuentran el canal nAChR, el GluR, el canal de potasio sensitivo al ATP, el canal activado por la proteína G, el canal activado por nucleótidos cíclico, etc.

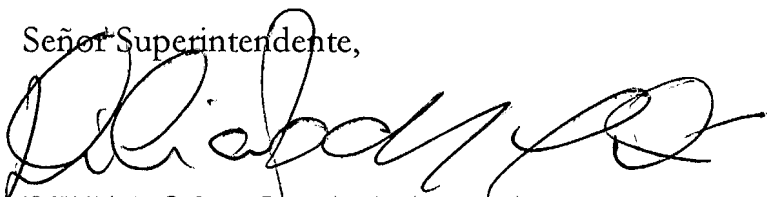
La anterioridad D2 enseña en los párrafos [0005] a [0008] las proteínas del canal con potencial transitorio del recepto o TRP, particularmente aquellas relacionadas con el receptor vaniloide como las de la presente solicitud. Aún así, los compuestos de la anterioridad D2 son tetrahidronaftiridinas (ver párrafo [0019] de D2), en tanto que los compuestos de la presente solicitud son derivados de tetrahidro-pirimidoazepina.

Puesto que el mecanismo que se busca modular con los compuestos de D1 es completamente diferente al mecanismo que se busca modular con los compuestos de D2, no existe ningún motivo para que un experto con habilidad en la materia se apoye en D2 para modificar los compuestos de D1 con alguna esperanza de obtener un compuesto con la actividad reclamada en la presente solicitud. La única forma en la que una persona podría esperar modificar una pirimidina condensada partiendo de una tetrahidronaftiridina para obtener una tetrahidro-pirimidoazepina es mediante un estudio retrospectivo de la presente solicitud. De hecho, como se establece arriba, nada en D1 enseña o sugiere que los compuestos allí reclamados puedan actuar como agonistas o antagonistas del TRPV-1, y es claro que el argumento del examinador se basa simplemente en que D1 y D2 enseñan compuestos para el tratamiento del dolor, ignorando completamente las diferencias estructurales y de actividad de tales compuestos.

En conclusión, gracias a los argumentos anteriormente mencionados la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, claridad, novedad y altura inventiva respecto a los compuestos divulgados en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

notificaciones@clarkemodet.com.co

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
BÉLGICA	Turnhoutseweg 30, B-2340	BEERSE
Dirección electrónica		No. Fax
		Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

Apellidos y Nombre

C.C. 41.654.882

Documento de identificación

20824 CSJ

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>info@clarkemodet.com.co</u>	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 08-108.659

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒

Modificación al capítulo reivindicatorio.

Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 96 reivindicaciones.

☐

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

5. Anexos

☐

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso.

☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

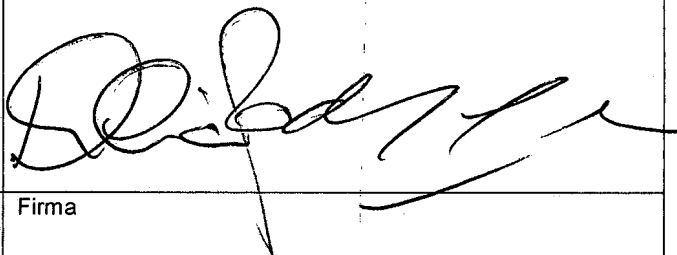
☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Nombre y apellidos



Firma

C.C. 41.654.882

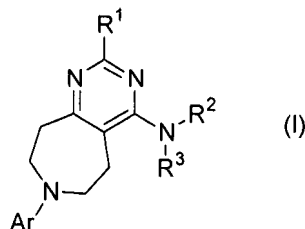
Tarjeta Profesional 20824 CSJ

P-1532

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R^1 es $-H$; $-NR^aR^b$; un grupo alquilo de C_{1-6} , fenilo, isopropilo, ciclopropilo, $-O$ - (heterocicloalquilo monocíclico saturado), $-O$ -fenilo, $-O$ -bencilo, $-S$ -alquilo de C_{1-6} , $-S$ - (heterocicloalquilo monocíclico saturado), $-S$ -fenilo, $-S$ -bencilo, o $-SO_2$ -alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido con una o dos porciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en los sustituyentes $-alquilo$ de C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NR^cR^f$ y halógeno; o un grupo fenilo, cicloalquilo monocíclico, o heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con un sustituyente $-alquilo$ de C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NR^cR^f$, o halógeno; en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, $-H$; $-alquilo$ de C_{1-6} ; un grupo $-alquilo$ de C_{2-3} sustituido con un sustituyente $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NR^cR^d$, o halógeno; o un grupo cicloalquilo monocíclico saturado, $-alquilo$ de C_1 - (cicloalquilo monocíclico saturado), heterocicloalquilo monocíclico saturado, $-alquilo$ de C_1 - (heterocicloalquilo monocíclico saturado), fenilo, bencilo o $-alquilo$ de C_1 - (heteroarilo monocíclico) no sustituido o sustituido con una, dos, o tres porciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en los sustituyentes $-alquilo$ de C_{1-6} , $-alquilo$ de C_{1-4} - $-OH$, $-alquilo$ de C_{1-2} - $-O$ -alquilo de C_{1-2} , $-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-4} , $-NR^pR^q$, halógeno, $-CO_2H$, y bencilo; en donde R^c y R^d son, cada uno independientemente, $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-6} ; o R^c y R^d tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado; en donde R^p y R^q son, cada uno independientemente, $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-6} ; o R^p y R^q , tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado; en donde R^e y R^f son, cada uno independientemente, $-H$ o $-alquilo$ de C_{1-6} ; o R^e y R^f , tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

R^2 es $-H$;

R^3 es un grupo fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, o tetrahydroisoquinolinilo, no

sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes R^g ; en donde cada sustituyente R^g es -alquilo de C_{1-6} ; -alquilo de C_{1-4} -OH no sustituido o sustituido con $-CF_3$; -OH; -O-alquilo de C_{1-6} ; fenoxi; -CN; $-NO_2$; $-N(R^h)R^i$; -alquilo de C_{1-4} - $N(R^h)R^i$; $-C(O)N(R^h)R^i$; $-N(R^h)C(O)R^i$; $-N(R^h)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} ; $-C(O)$ -alquilo de C_{1-6} ; $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} ; $-SO_2CF_3$; $-SO_2N(R^h)R^i$; $-SCF_3$; halógeno; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CO_2H$; $-CO_2$ -alquilo de C_{1-6} ; $-C(R^j)(R^x)-CN$; $-C(R^j)(R^x)-OH$; $-C(R^j)(R^x)-CO_2$ -alquilo de C_{1-6} ; $-C(R^j)(R^x)-CO_2H$; $-C(R^j)(R^x)-C(O)N(R^h)R^i$; fenilo; o heteroarilo monocíclico; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados juntos forman -O-alquil(C_{1-2})-O-; en donde R^h y R^i son, cada uno independientemente, -H o -alquilo de C_{1-6} ; o R^h y R^i (cuando los dos están presentes) tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado; R^j es independientemente -H; -alquilo de C_{1-6} , o $-CF_3$; R^x es -H o -alquilo de C_{1-6} ; o R^j y R^x , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo monocíclico; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, o heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes R^k ; en donde cada sustituyente R^k es independientemente -alquilo de C_{1-6} , -alquilo de C_{1-2} -OH, -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , fenoxi, -CN, $-NO_2$, $-N(R^l)R^m$, $-C(O)N(R^l)R^m$, $-N(R^l)C(O)R^m$, $-N(R^l)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-N(R^l)SO_2CF_3$, $-C(O)$ -alquilo de C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^l)R^m$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, o $-CO_2$ -alquilo de C_{1-6} ; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados juntos forman -O-alquilo de C_{1-2} -O-; en donde R^l y R^m son, cada uno independientemente, -H; -alquilo de C_{1-6} , o $-CF_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto.

2. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es -H u -OH.

3. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es $-NR^aR^b$.

4. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido con un sustituyente -OH, -O-alquilo de C_1-C_4 , $-NR^cR^f$, o halógeno.

5. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es un grupo -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, u -O-bencilo, no sustituido o sustituido con una o dos porciones seleccionadas

independientemente del grupo que consiste en los sustituyentes metilo, etilo e isopropilo.

6. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R1 es metilsulfanilo o metilsulfonilo.

7. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R1 es un grupo furanilo, tiofenilo, tiazolilo, o piridilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo.

8. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque Ra y Rb son independientemente -H; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente -O-alquilo de C1-4 o -NRcRd; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilo, fenilo, o furanilmetilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo o metoxi.

9. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque Ra y Rb son independientemente -H, metilo, isopropilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo, o 2-dimetilamino-etilo.

10. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque Ra y Rb tomados juntos con su nitrógeno de unión forman un grupo aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, o 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente alquilo de C1-6, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, flúor, -OH, o -CO₂H.

11. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque Rc y Rd son independientemente -H, metilo o etilo.

12. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^c y R^d tomados junto con su nitrógeno de unión forman piperidinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo.

13. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^p y R^q son independientemente -H, metilo, o etilo.

14. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^e y R^f son independientemente -H, metilo, o etilo.

15. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es -H.

16. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

17. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, piridilmetilo, benzotiadiazolilo, tetrahydroquinolinilo, o tetrahydroisoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g .

18. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

19. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo piridilo, tiazolilo, o piridazinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

20. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

21. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

22. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

23. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

24. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo 3-piridilo no sustituido o sustituido con un sustituyente R^g .

25. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dos porciones R^g adyacentes tomadas juntas forman -O-alquilo de C_{1-2} -O-.

26. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada sustituyente R^g es independientemente metilo, isopropilo, ter-butilo, $-CF_3$, flúor, cloro, bromo, $-OCF_3$, $-SO_2NH_2$, $-OCH_3$, fenoxi, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CO_2H$, fenilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, $-SCH_3$, oxazolilo, $-SO_2$ -(pirrolidinilo), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-CO_2CH_3$, $-C(CH_3)_2-CO_2H$, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 3,3,3-trifluoro-1-hidroxi-propilo, 3,3,3-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-propilo, o $-SO_2CH_3$; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados juntos forman -O-alquilo de C_{1-2} -O-.

27. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada

sustituyente R^g es independientemente metilo, isopropilo, ter-butilo, flúor, $-CF_3$, cloro, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2-CO_2H$, acetilo, $-SO_2CH_3$, o $-SO_2CF_3$.

28. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^3 es fenilo o piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g , y cada sustituyente R^g es independientemente metilo, isopropilo, ter-butilo, fluoro, $-CF_3$, cloro, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2-CO_2H$, acetilo, $-SO_2CH_3$, o $-SO_2CF_3$.

29. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

30. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^h y R^i son independientemente $-H$, metilo, o etilo.

31. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^h y R^i , tomados junto con su nitrógeno de unión, forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo.

32. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^i es $-H$, metilo, o $-CF_3$.

33. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^x es $-H$ o metilo.

34. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^i y R^x tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

35. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de

conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, o $-\text{SO}_2\text{CF}_3$.

36. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

37. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$.

38. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con $-\text{CF}_3$.

39. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, metilo, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, o $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

40. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es quinoxalinilo o ftalazinilo.

41. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, o heteroarilo bicíclico fusionado sustituido sobre un átomo de anillo de carbono en una posición *orto* con respecto al punto de unión con un sustituyente R^k .

42. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cada sustituyente R^k es independientemente $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CF}_3$, o $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CH}_3$.

43. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es 2-

piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $-\text{CF}_3$, flúor, cloro, bromo, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ciclopropilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -isopropilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, y metilo.

44. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 y R^m son independientemente $-\text{H}$, metilo, etilo, isopropilo, $-\text{CF}_3$, o ciclopropilo.

45. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $-\text{CF}_3$, flúor, cloro, bromo, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ciclopropilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -isopropilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, y metilo.

46. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $-\text{CF}_3$, flúor, cloro, bromo, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ciclopropilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -isopropilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, y metilo.

47. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^m$.

48. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 es $-\text{H}$.

49. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 es $-\text{NR}^a\text{R}^b$.

50. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 es un grupo -alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido con un sustituyente $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-4} , $-\text{NR}^e\text{R}^f$, o halógeno.

51. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado además porque R^1 es metilo o isopropilo.

52. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 es un grupo metilo sustituido con un sustituyente $-O$ -alquilo de C_{1-4} o $-NR^cR^f$.

53. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^1 es metoximetilo o piperidinilmetilo.

54. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 es metoxi, metilsulfanilo, o metilsulfonilo.

55. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 es ciclopropilo.

56. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^a y R^b son independientemente $-H$; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente $-O$ -alquilo de C_{1-4} o $-NR^cR^d$; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, o fenilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente $-alquilo$ de C_{1-6} , $-O$ -alquilo de C_{1-4} , o halógeno.

57. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque R^a y R^b son independientemente $-H$; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente $-O$ -alquilo de C_{1-4} o $-NR^cR^d$; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -

tiomorfolin-4-ilo, o fenilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo de C_{1-4} , o halógeno.

58. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^a y R^b son independientemente -H, metilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo, o 2-dimetilamino-etilo.

59. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^a y R^b tomados junto con su nitrógeno de unión forman un grupo aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2]tiazinan-2-ilo, o azepanilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente -alquilo de C_{1-6} , -OH, o -CO₂H.

60. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^c y R^d son independientemente -H, metilo, o etilo.

61. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^c y R^d tomados junto con su nitrógeno de unión forman piperidinilo.

62. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^p y R^q son independientemente -H, metilo, o etilo.

63. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^e y R^f son independientemente -H, metilo, o etilo.

64. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^2 es -H o metilo.

65. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque R^2 es -H.

66. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

67. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

68. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^3 es un grupo piridilo, tiazolilo, o piridazinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

69. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

70. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^3 es un grupo bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

71. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con un sustituyente R^g .

72. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque cada sustituyente R^g es independientemente -alquilo de C_{1-6} , -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , fenoxi, -CN, -NO₂, -N(R^h)Rⁱ, -C(O)N(R^h)Rⁱ, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)SO₂-alquilo de C_{1-6} , -C(O)-alquilo de C_{1-6} , -S(O)₀₋₂-alquilo de C_{1-6} , -SO₂CF₃, -SO₂N(R^h)Rⁱ, -SCF₃, halógeno, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-6} , -C(R^j)₂-CN, o -C(R^j)₂-OH.

73. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque dos

porciones R^g adyacentes forman juntas $-O-$ alquilo de $C_{1-2}-O-$.

74. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque cada sustituyente R^g es independientemente isopropilo, ter-butilo, $-CF_3$, cloro, $-OCF_3$, $-SO_2NH_2$, $-OCH_3$, fenoxi, bromo, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CF_3$, o $-SCF_3$; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados juntos forman $-O-$ alquilo de $C_{1-2}-O-$.

75. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque cada sustituyente R^g es independientemente isopropilo, ter-butilo, $-CF_3$, cloro, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$, o $-SO_2CF_3$.

76. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^h y R^i son independientemente $-H$, metilo, o etilo.

77. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^j es $-H$, metilo, o etilo.

78. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

79. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente $-NO_2$, $-N(R^l)R^m$, $-C(O)N(R^l)R^m$, $-N(R^l)C(O)R^m$, $-N(R^l)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , $-N(R^l)SO_2CF_3$, $-SO_2CH_3$, o $-SO_2CF_3$.

80. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

81. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es 2-

piridilo sustituido con $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$.

82. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, metilo, o $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

83. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es quinoxalinilo o ftalizinilo.

84. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, o heteroarilo bicíclico fusionado, sustituido sobre un átomo de anillo de carbono en una posición *orto* con respecto al punto de unión con un sustituyente R^k .

85. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque cada sustituyente R^k es independientemente $-\text{alquilo de } \text{C}_{2-6}$, $-\text{OH}$, fenoxi, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{R}^m$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, o $-\text{CO}_2\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6}$; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados juntos forman $-\text{O-alquilo de } \text{C}_{1-2}\text{-O-}$.

86. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque cada sustituyente R^k es independientemente $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CF}_3$, o $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CH}_3$.

87. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque R^1 y R^m son independientemente $-\text{H}$, metilo, etilo, o $-\text{CF}_3$.

88. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es $-\text{H}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{O-alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{S-alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo de } \text{C}_{1-6}$, $-\text{CH}_2\text{-O-alquilo de } \text{C}_{1-4}$, o $-\text{CH}_2\text{-NR}^c\text{R}^f$; R^2 es $-\text{H}$; R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es un grupo fenilo sustituido con uno o dos

sustituyentes R^k .

89. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es -H, - NR^aR^b , -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo de C_{1-6} , -S-alquilo de C_{1-6} , - SO_2 -alquilo de C_{1-6} , - CH_2 -O-alquilo de C_{1-4} , o - CH_2 - NR^cR^f ; R^2 es -H; R^3 es un grupo bencilo, fenetilo, indanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k , en donde cada sustituyente R^k es -alquilo de C_{2-6} , -OH, fenoxi, -CN, - NO_2 , - $N(R^h)R^m$, - $C(O)N(R^h)R^m$, - $N(R^h)C(O)R^m$, - $N(R^h)SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , - $N(R^h)SO_2CF_3$, - $C(O)$ -alquilo de C_{1-6} , - $S(O)_{0-2}$ -alquilo de C_{1-6} , - SO_2CF_3 , - $SO_2N(R^h)R^m$, - SCF_3 , - OCF_3 , - CO_2H , o - CO_2 -alquilo de C_{1-6} , o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados juntos forman -O-alquilo de C_{1-2} -O-.

90. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es -H, - NR^aR^b , -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo de C_{1-6} , -S-alquilo de C_{1-6} , - SO_2 -alquilo de C_{1-6} , - CH_2 -O-alquilo de C_{1-4} , o - CH_2 - NR^cR^f ; R^2 es -H; R^3 es un grupo bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es 2-piridilo sustituido con - CF_3 , - NO_2 , o - $N(R^h)R^m$.

91. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es -alquilo de C_{1-6} ; R^2 es -H; R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, o heteroarilo bicíclico fusionado, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

92. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es -H, - NR^aR^b , -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo de C_{1-6} , -S-alquilo de C_{1-6} , - SO_2 -alquilo de C_{1-6} , - CH_2 -O-alquilo de C_{1-4} , o - CH_2 - NR^cR^f ; R^2 es -H; R^3 es un grupo fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

93. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es - NR^aR^b ; R^2 es -H; R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ,

en donde cada R^g es -alquilo de C_{1-6} , -OH, -O-alquilo de C_{1-6} , fenoxi, -CN, -NO₂, -N(R^h)Rⁱ, -C(O)N(R^h)Rⁱ, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)SO₂-alquilo de C_{1-6} , -C(O)-alquilo de C_{1-6} , -S(O)₀₋₂-alquilo de C_{1-6} , -SO₂CF₃, -SO₂N(R^h)Rⁱ, -SCF₃, halógeno, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-6} , -C(Rⁱ)₂-CN, o -C(Rⁱ)₂-OH, o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados juntos forman -O-alquilo de C_{1-2} -O-; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, o heteroarilo bicíclico fusionado, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

94. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque: R^1 es -NR^aR^b; R^2 es -H; R^3 es un grupo fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .

95. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: (4-ter-butil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-trifluorometil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-ciclopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-cloro-fenil)-[2-ciclopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-ciclopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-fenil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-fenil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-(2-cloro-fenil)-etil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (3,4-dicloro-bencil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (5-trifluorometil-piridin-2-il)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; isoquinolin-1-il-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-ciclopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; [2-isopropil-7-(3-

trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-quinolin-3-il-amina; [2-fenil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina; [2-metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-fenoxi-fenil)-amina; (4-trifluorometil-fenil)-[7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (7-pirimidin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (7-pirazin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (7-quinoxalin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [7-(3-cloro-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (4-ter-butil-fenil)-[7-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-ter-butil-fenil)-[7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-isopropil-7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-isopropil-7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-metanosulfonil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; (4-ter-butil-fenil)-(7-ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-amina; (4-ter-butil-fenil)-[7-(5-metil-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N²,N²-dimetil-N⁴-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²,N²-dimetil-N⁴-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; (4-bromo-fenil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N⁴-(4-ter-butil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²,N²-dimetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-(4-cloro-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-metanosulfonil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; N²-fenil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-ciclopropil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [2-azetidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; ácido 1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-4-carboxílico; N²-(2-piperidin-1-il-etil)-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-2-il]-piperidin-4-ol; [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; N²-(tetrahidro-piran-4-il)-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [2-metoxi-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; N⁴-(3,4-dicloro-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-{4-[2-dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-2-metil-propionitrilo; (4-ter-butil-fenil)-[2-piperidin-1-ilmetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-il]-amina; (4-ter-butil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N⁴-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [2-metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; N⁴-bencil-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 4-[2-dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-bencenosulfonamida; N²,N²-dimetil-N⁴-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-(3,4-dicloro-bencil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; [2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina; [2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; éster metílico del ácido 4-[2-dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; 4-[2-dimetilamino-7-

(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo; N⁴-(4-dimetilamino-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; (3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N⁴-(4-metoxi-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-indan-2-il-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [7-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [7-(2-amino-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(2-nitro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [7-(3-amino-piridin-2-il)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-nitro-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; N-{2-[2-isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida; 4-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperazin-2-ona; (R)-1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-3-ol; [2-(4-metil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; N²-(2-metoxi-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; (S)-1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-3-ol; N²-ciclopropilmetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona; 4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo; (3,4-dicloro-bencil)-[2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-piperazin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-tiomorfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina; [2-(4-bencil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; éster metílico del ácido 4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-pirimidin-4-il-amina; [2-pirrolidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-pirimidin-2-il-amina; [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (3,4-dicloro-fenil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N-{2-[2-isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-piridin-3-il}-metanosulfonamida; N-{2-[2-isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida; 2-{4-[2-azetidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; 2-{4-[2-azepan-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; y N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

96. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: N-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-(2-bromofenil)etil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[(2,6-diclorofenil)metil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[(2-clorofenil)metil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-(4-clorofenil)etil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-(2,6-diclorofenil)etil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-{2-[2-(metiloxi)fenil]etil}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N,N-dimetil-4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)benzamida; N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-metil-2-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}-amino)fenil]propanonitrilo; ácido 4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)benzoico; N-bifenil-4-il-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-(4-ciclohexilfenil)-2-(1-metiletil)-7-[3-

(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(1-metiletil)-N-(4-piperidin-1-ilfenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-(4-morfolin-4-ilfenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-(4-nitrofenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-[4-(1-metiletil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1,1-dimetiletil)-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1,1-dimetiletil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; sal del ácido clorhídrico de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)-3-nitrofenil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-furan-2-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-furan-2-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-furan-3-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-furan-3-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; 2-(2-tienil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(3-tienil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-(4-metilfenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N,N-dimetil-4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)bencenosulfonamida; N-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 1-[4-({2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]etanona; N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N,N-dimetil-4-({2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)bencenosulfonamida; N-[4-(1,1-dimetiletil)-3-nitrofenil]-2-piperidin-1-il-7-

[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(metilsulfanil)fenil]-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; ((2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amino)fenil]propanoato de metilo; 2-piridin-4-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-piridin-2-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-piridin-2-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-piridin-2-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-metil-2-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propanoato de metilo; 2-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propanoato de metilo; 2-piridin-3-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[4-(2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propan-2-ol; 2-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propan-2-ol; 1,1,1-trifluoro-2-[4-(2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propan-2-ol; 2-metil-2-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propan-1-ol; 1-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]etanol; 2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]etanol; ácido 2-metil-2-[4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]propanoico; ácido 4-(2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-

il} amino)benzoico; ácido 2-metil-2-[4-(2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)-piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}-amino)fenil]-propanoico; 2-(1-metiletil)-N-(5-metilpirazin-2-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina; 2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)-piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-amina; [2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-amina; 2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-azepan-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-azetidín-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-{2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} benceno-1,4-diamina; 4-(1,1-dimetiletil)-N1-{2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} benceno-1,3-diamina; 4-(1,1-dimetiletil)-N1-{2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} benceno-1,3-diamina; 7-[5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(metilsulfanil)-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(metilsulfanil)-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(metilsulfonil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(metilsulfonil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(metilsulfonil)-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 5-cloro-6-[2-(metilsulfonil)-4-{4-

(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carboxilato de metilo; 2-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-[2-(metiloxi)etil]-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-[3-(metiloxi)piperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-{(2S)-2-[(metiloxi)metil]pirrolidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-(furan-2-ilmetil)-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-azetidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²,N²-dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-azepan-1-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-azepan-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-azepan-1-il-N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-[(3,4-diclorofenil)metil]-N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-[(3,4-diclorofenil)metil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-azetidin-1-il-N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-azetidin-1-il-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-

(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(1,4-oxazepan-4-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(4-metilpiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(3-metilpiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(2-metilpirrolidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(1,4-oxazepan-4-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(2-metilpiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(1,1-dióxido-tiomorfolin-4-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-2-pirrolidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-azetidin-1-il-N-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-azepan-1-il-N-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-[2-(dimetilamino)etil]-N⁴-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-azepan-1-il-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N⁴-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 [1-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)piperidin-2-il]metanol; [(2S)-1-(4-{[4-

(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]pirrolidin-2-il]metanol; [(2R)-1-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]pirrolidin-2-il]metanol; [(2S)-1-(7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]pirrolidin-2-il]metanol; N²-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N⁴-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N²-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-(tetrahidro-furan-3-il)-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-metil-N²-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-ciclohexil-N²-metil-N⁴-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-(7-azabicclo[2.2.1]hept-7-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-(ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [4-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]morfolin-2-il]metanol; N²-metil-N²-(1-metiletil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; [4-(4-{[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]morfolin-2-il]metanol; 2-[2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-ciclohexil-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; 2-[(2S o 2R)-2-metilpiperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(2S o 2R)-2-metilpiperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N²-(2-metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-(3-metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N²-(4-metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N-{2-[2-(1-metiletil)-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-il}metanosulfonamida; 2-(1-metiletil)-7-[3-(metilsulfonil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 7-[3-(metilsulfonil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 7-(3-aminopiridin-2-il)-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-

amina; 7-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 7-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 7-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(1-metiletil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; ácido 5-cloro-6-[2-(1-metiletil)-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carboxílico; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-7-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-7-[5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(1-metiletil)-7-[5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carbonitrilo; 2-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carboxamida; 7-(3-fluoropiridin-2-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-[3-(etilsulfonil)piridin-2-il]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 7-[3-(etilsulfonil)piridin-2-il]-2-piperidin-1-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(2-piperidin-1-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)-piridin-3-sulfonamida; N-ciclopropil-2-(2-piperidin-1-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)-piridin-3-sulfonamida; N-(1-metiletil)-2-(2-piperidin-1-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridin-3-sulfonamida; 7-[3-(etilsulfonil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridin-3-sulfonamida; 5-cloro-6-[2-(metilsulfanil)-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carboxilato de metilo; 2-(metilsulfanil)-7-[3-(metilsulfonil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; [7-(3-etanosulfonil-piridin-2-il)-2-metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; {5-cloro-6-[2-(metilsulfanil)-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-il} metanol; 2-([4S]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil} oxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexiloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)sulfonil]fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclohexiletil)oxi]-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclopentiloxi)-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-

2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-{[1-(1-metiletil)pirrolidin-3-il]oxi}-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclohexiletil)oxi]-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclopropiletil)oxi]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclohexiletil)oxi]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclopentiloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclohexiletil)oxi]-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclopropiletil)oxi]-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclopropiletil)oxi]-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexiloxi)-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(butiloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexiloxi)-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-({[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}oxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclohexiletil)oxi]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclopentiloxi)-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-ciclopropiletil)oxi]-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(cicloheptiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(ciclopentiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[(1-metiletil)oxi]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(feniloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(butiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-ol; 2-(etiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[(metiloxi)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-metil-2-[4-({2-[(metiloxi)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il})amino]fenil]propanonitrilo; 2-(metilsulfonil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(fenilsulfanil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(fenilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-(fenilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(fenilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[(fenilmetil)sulfanil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexilsulfanil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[(1-metiletil)sulfanil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 1-[(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)sulfanil]propan-2-ol;
 [2-(2-metil-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; [2-(2-metil-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina;
 2-[(fenilmetil)sulfanil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[(1-metiletil)-sulfanil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-

[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 amina; 1-({7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-({4-[(trifluorometil)-
 sulfonil]fenil} amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-
 il} sulfanil)propan-2-ol; 2-(2-metil-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-7-(3-
 trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-
 trifluorometanosulfonil-fenil)-amina; N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-
 [(fenilmetil)sulfanil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexilsulfanil)-N-[2-metil-4-
 (trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-metiletil)sulfanil]-N-[2-metil-4-
 (trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 1-[(4-{[2-metil-4-(trifluorometil)fenil] amino}-7-
 [3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-
 il)sulfanil]propan-2-ol; 2,5-anhidro-1,4-didesoxi-3-S-(4-{[2-metil-4-
 (trifluorometil)fenil] amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-
 5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)-3-tiopentitol; 2,5-anhidro-1,4-didesoxi-3-S-(4-{[2-
 metil-4-(trifluorometil)fenil] amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-
 tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)-3-tiopentitol; 2-[(fenilmetil)sulfanil]-7-
 [3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-
 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-(ciclohexilsulfanil)-7-[3-
 (trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-
 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-[(1-metiletil)sulfanil]-7-[3-
 (trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-
 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 1-({7-[3-
 (trifluorometil)piridin-2-il]-4-[(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-
 il) amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il} sulfanil)propan-2-ol;
 2,5-anhidro-1,4-didesoxi-3-tio-3-S-{7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-[(1,4,4-
 trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il) amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2-il} pentitol; 2-(propilsulfanil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-
 (trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 éster metílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-
 il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propiónico; 2-(1-
 metiletil)-N-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-
 tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; 2-piperidin-1-il-7-[3-
 (trifluorometil)piridin-2-il]-N-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-6,7,8,9-tetrahidro-
 5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N,N-dimetil-4-({2-morfolin-4-il-7-[3-
 (trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 il} amino)bencenosulfonamida; 1-[4-({2-morfolin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-
 2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il} amino)fenil]etanona; (3-
 cloro-4-trifluorometil-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-
 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; 2-metil-2-{4-[2-
 morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo; 2-metil-2-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-
 trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 ilamino]-fenil}-propan-1-ol; 2-metil-2-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-
 piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-

propionitrilo; éster metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; (6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; éster metílico del ácido 4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; ácido 4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; 2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; (6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; 2-{2-fluoro-4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; ácido 2-metil-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propiónico; éster metílico del ácido 5-cloro-6-[2-piperidin-1-il-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-nicotínico; {5-cloro-6-[2-piperidin-1-il-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-piridin-3-il}-metanol; N²,N²-dimetil-N⁶-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; 2-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-N-metil-isobutiramida; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina; (4-metanosulfonil-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina]; 1,1,1-trifluoro-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; 2-{2-fluoro-4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; 2-metil-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-1-ol; [4-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N⁶-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N²-metil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; 2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N⁶-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[6-trifluorometil-piridin-3-il]-amina; 2-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; (3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-

JB

ciclopropanocarboxílico; (1-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropil)-metanol; [4-(1-dimetilaminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(1-aminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; amida del ácido 1-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; metilamida del ácido 1-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; N-metil-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N,N-dimetil-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; [4-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(1,1-dimetil-2-metilamino-etil)-fenil]-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N²-metil-N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N²,N²-dimetil-N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina; [4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N⁶-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N²,N²-dimetil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; [4-(1-metilaminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; N²-metil-N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N²,N²-dimetil-N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; 1,1,1-trifluoro-2-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; [4-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-amina; (6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; 2-{2-fluoro-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; ácido 2-fluoro-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; éster metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; (3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; 2-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N-metil-2-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N,N-dimetil-2-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; 2-{2-fluoro-4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; ácido 2-fluoro-4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; éster metílico del ácido 2-fluoro-4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; 2-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-N,N-dimetil-isobutiramida; N-metil-2-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; (6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-bromo-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-pirazin-2-il)-amina; metilamida del ácido 1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; 1-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanol; amida del ácido 1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; (4-bromo-fenil)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (4-metanosulfonyl-fenil)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; (1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropil)-metanol; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometanosulfonyl-

fenil)-amina; [4-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(1,1-dimetil-2-metilamino-etil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; 2-metil-2-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-1-ol; ácido 1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; [4-(1,1-dimetil-2-metilamino-etil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; metilamida del ácido 1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; [4-(1-metilaminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(1-aminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(1-aminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [4-(1-dimetilaminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; dimetilamida del ácido 1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; amida del ácido 1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; éster metílico del ácido 1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; ácido 1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amina; (1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropil)-metanol; 1-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanol; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-amina; [2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina; [4-(1-aminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(1-metilaminometil-ciclopropil)-fenil]-amina; [4-(1-dimetilaminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-

trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; dimetilamida del ácido 1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; amida del ácido 1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; (1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropil)-metanol; 1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanol; éster metílico del ácido 1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; [4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; ácido 1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; metilamida del ácido 1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; y dimetilamida del ácido 1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor

H. Salazar^a, A. Jara-Oseguera^b, T. Rosenbaum^a

EL CANAL TRPV1 COMO DIANA PARA TRATAR EL DOLOR

Resumen. Introducción. El dolor es resultado del procesamiento de una gran cantidad de señales producidas a diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico, que se generan en respuesta a estímulos provenientes del medio ambiente o del organismo mismo. Una de las estrategias para generar nuevos analgésicos consiste en el estudio de las bases moleculares que subyacen en la detección de los estímulos dolorosos, es decir, los receptores. Un receptor de gran importancia para la fisiología sensorial y del dolor es el TRPV1, encargado de la detección de estímulos mecánicos, químicos y térmicos. Objetivo. Discutir los aspectos estructurales y funcionales del canal TRPV1, además de su participación en algunos procesos patológicos y las posibles perspectivas de investigación clínica. Desarrollo. La activación del TRPV1 en neuronas sensitivas genera señales que llegan al sistema nervioso central, donde se interpretan como dolor, además de provocar la liberación periférica de sustancias proinflamatorias que sensibilizan a otras neuronas a estímulos subsecuentes. El TRPV1 es un receptor estructuralmente similar a otros canales iónicos dependientes de voltaje, con la capacidad de detectar e integrar diversos estímulos del medio ambiente, como temperaturas elevadas nocivas o agentes irritantes. Además, la actividad de este canal se acopla a diversas cadenas de señalización relacionadas con procesos de inflamación. Conclusión. La participación central del TRPV1 en la fisiología del dolor resulta alentadora para el desarrollo de fármacos dirigidos a este receptor que puedan utilizarse en el tratamiento de diversos tipos de dolor. [REV NEUROL 2009; 48: 357-64]

Palabras clave. Analgesia. Canales iónicos. Dolor. Inflamación. Nocicepción. TRPV1.

INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas de controlar el paso de iones a través de la membrana de toda célula viva, actuando como compuertas que se cierran o se abren en respuesta a determinados estímulos. Estas proteínas desempeñan papeles fundamentales en la fisiología de las células y, por ende, de los organismos.

Durante la última década ha habido una explosión en el campo de estudio enfocado a entender las bases moleculares que subyacen en la función de los sistemas sensoriales. Desde la identificación del primer canal TRP (potencial transitorio del receptor, por sus siglas en inglés) en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* [1], se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc. [2].

En base a la homología entre sus secuencias, los canales TRP se han dividido en siete subfamilias: TRPC (canónica), TRPM (melastatina), TRPV (vaniloide), TRPA (anquirina), TRPN (mecanorreceptor), TRPP (policistina) y TRPML (mucopolipina) [3]. De entre los más de 30 miembros de la familia TRP, nueve presentan una gran sensibilidad a cambios en la temperatura, muy superior a la que normalmente se observa en otros canales o enzimas. Estos canales termosensibles incluyen el TRPM8 y el TRPA1, los cuales se activan a temperaturas frías y templadas, y los canales TRPV1-4, TRPM2, TRPM4 y TRPM5, que se activan a distintos rangos de temperaturas calientes [2]. Es la activi-

dad de estos canales lo que permite a los organismos detectar y responder ante un amplio rango de temperaturas.

Uno de los canales TRP termosensibles más estudiados es el TRPV1. Su clonación, hace más de 10 años [4], marcó un importante avance en la identificación de los determinantes moleculares de los sistemas sensoriales y facilitó el descubrimiento de otros miembros de esta familia. El TRPV1 se ha relacionado con procesos fisiológicos como la detección de estímulos dolorosos y la generación de procesos de inflamación. Esto lo convierte en una diana para el diseño de fármacos que produzcan analgesia, lo cual ha llevado a la caracterización y síntesis de compuestos que actúan sobre él.

En esta revisión se proporciona una visión general de las particularidades del canal TRPV1. Primero se destacan sus propiedades biofísicas y el papel que desempeña en la fisiología de los organismos para entender cómo este canal participa en algunos procesos dolorosos e inflamatorios, y en la percepción de estímulos ambientales de tipo nocivo. Después se revisa el papel del TRPV1 en diversas patologías.

PROPIEDADES GENERALES DEL CANAL TRPV1

El canal TRPV1 se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso periférico, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de los ganglios trigeminal y torácico vagal, y en fibras sensoriales C y Aδ [4-6]. El canal TRPV1 también puede encontrarse en el sistema nervioso central y en múltiples tejidos no neuronales [7-13], donde su función aún se desconoce.

En cuanto a la estructura, se ha predicho que el canal funcional es un homotetrámero, cuyas subunidades tienen seis segmentos transmembranales y regiones amino (N-) y carboxilo (C-) terminales intracelulares. Los segmentos transmembranales cinco (S5) y seis (S6) de cada subunidad, junto con el asa que los conecta, dan lugar al poro o vía de conducción iónica (Fig. 1). Al igual que los otros canales TRP, el TRPV1 es un canal catiónico no específico que permite el paso de diferentes cationes monovalentes o divalentes [14,15]. Este canal es activa-

Aceptado tras revisión externa: 04.03.09.

^a Departamento de Biofísica. Instituto de Fisiología Celular. ^b Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Correspondencia: Dra. Tamara Rosenbaum. Departamento de Biofísica. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, s/n. Ciudad Universitaria. 04510 México DF, México. E-mail: trosenba@ifc.unam.mx

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

do por altas temperaturas nocivas ($\sim 42^\circ\text{C}$), el voltaje [4], la acidificación extracelular ($\text{pKa} \sim 5,3$), el pH intracelular alcalino ($\text{pKa} \sim 9$) [16], la anandamida [17] y el compuesto presente en los chiles picantes, la capsaicina [4]. Otros compuestos pungentes, como la zingerona, la piperina [18] y la alicina [19], también funcionan como agonistas del canal.

ACTIVADORES Y ANTAGONISTAS DEL CANAL TRPV1 Capsaicina y sus análogos

La capsaicina y la resiniferatoxina (RTX), de la cactácea *Euphorbia resinifera*, son dos de los agonistas mejor caracterizados y más utilizados del TRPV1 [20], siendo la RTX 20 veces más potente que la capsaicina ($K_d = 40$ y 710 nM, respectivamente) [20]. Dado que la capsaicina y sus análogos son lipofílicos, pueden cruzar la membrana celular e interactuar con sitios de unión localizados en la parte intracelular del canal (Fig. 2) [21].

Alicina y alcanfor

Hasta hace poco se pensaba que el canal TRPA1, el cual se expresa en el mismo tipo de neuronas del ganglio de la raíz dorsal en las que se expresa el TRPV1, constituía la única diana de la alicina, compuesto irritante que se encuentra en extractos crudos de ajo y cebolla [22,23]. Sin embargo, se ha encontrado que el canal TRPV1 también puede ser activado por este compuesto [19,24]. De hecho, nuestro grupo recientemente demostró que el canal TRPV1 es diana de la acción de la alicina a través de un mecanismo que involucra la modificación de la cisteína 157 localizada en la parte N-terminal del canal (Fig. 2) [19]. En base a la estructura de alta resolución de la región N-terminal del canal obtenida por difracción de rayos X [25], la cisteína 157 se localiza en un sitio de unión a múltiples ligandos, como el adenosín trifosfato (ATP) y la calmodulina, que afectan la función del canal (Fig. 2) [25,26].

El alcanfor, analgésico tópico utilizado tradicionalmente para tratar el dolor, actúa como un agonista del TRPV1 en sistemas de expresión heterólogos y en neuronas del ganglio de la raíz dorsal, provocando una rápida desensibilización del receptor. Cabe mencionar que la desensibilización del canal causada por el alcanfor es diferente a la que producen los agonistas de tipo vaniloide, ya que ésta es rápida e irreversible, a diferencia de la que se observa con la capsaicina, que es reversible y depende del calcio y la calmodulina [27].

Protones y calor

La isquemia y la inflamación, además de producir dolor, se acompañan de una disminución en el pH extracelular. Como

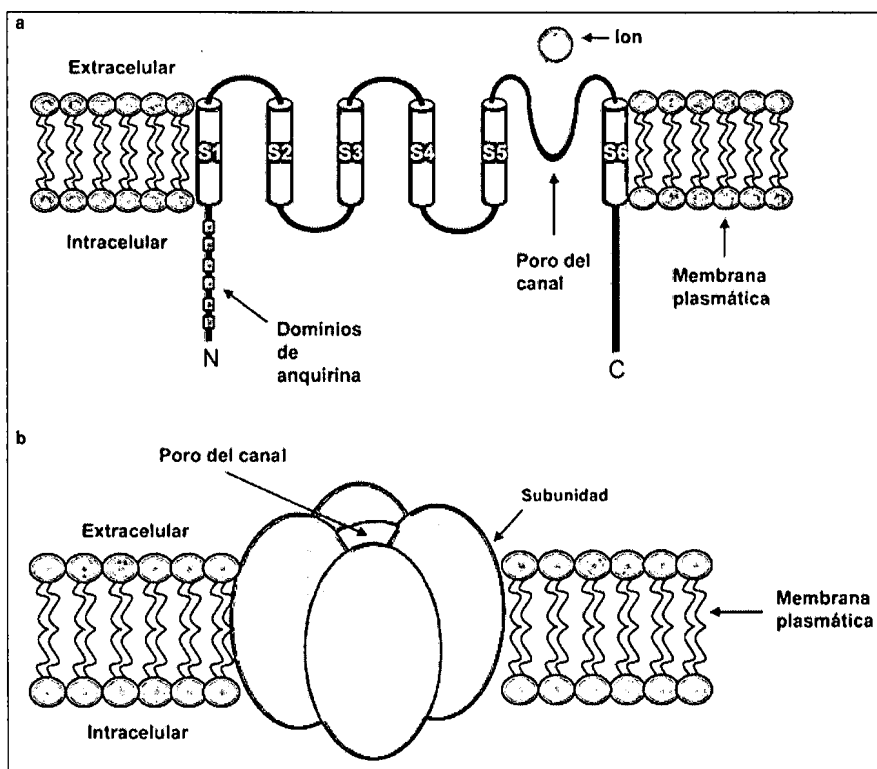


Figura 1. Topología del canal TRPV1. a) Esquema de una subunidad del canal TRPV1; cada subunidad se compone de seis segmentos transmembranales (S1-S6) y regiones amino-terminal (N) y carboxilo-terminal (C) intracelulares. Los segmentos S5 y S6 y el asa que los conecta dan lugar al filtro de selectividad y al poro del canal. La región N-terminal contiene seis dominios de unión a anquirina (mostrados como cuadros). b) El canal funcional forma un tetrámero compuesto de cuatro subunidades como las que se muestran en a).

se había mencionado, el pH ácido extracelular es capaz de activar directamente el canal TRPV1, además de potenciar su respuesta a otros agonistas como la temperatura, por lo que se piensa que la actividad de este receptor sería la responsable de la sensación de dolor proveniente de regiones inflamadas o isquémicas. Residuos ácidos en el asa del poro del canal se han identificado como responsables de la acción de los protones sobre el canal [28,29] (Fig. 2). Resulta interesante que en fibras Aδ y C, la activación de canales iónicos que detectan disminuciones en el pH —como los canales ASIC (canales iónicos detectores de acidez, por sus siglas en inglés) y los canales TRPV1— se ha asociado a diversos procesos de dolor inducidos por cáncer, artritis reumatoide e isquemia [30].

Una de las propiedades más singulares del TRPV1 es su alta sensibilidad a la temperatura ($Q_{10} \sim 26$), muy por encima de las de otros canales activados por voltaje. En ausencia de otro estímulo, la activación de las corrientes que fluyen a través de este canal sólo se vuelve evidente a temperaturas superiores a 43°C [4]. Las altas temperaturas no sólo producen una sensación de dolor mediante la activación del canal TRPV1, sino que aumentan la sensibilidad del canal a otros estímulos y, por tanto, su actividad, lo que facilita la activación de las terminaciones nerviosas donde se expresa y la liberación de neuropéptidos proinflamatorios [31].

Hasta hoy no queda claro cómo actúa el calor en el canal para promover su apertura. Se ha propuesto que la parte más distal del canal TRPV1 en el C-terminal regula la sensibilidad a la

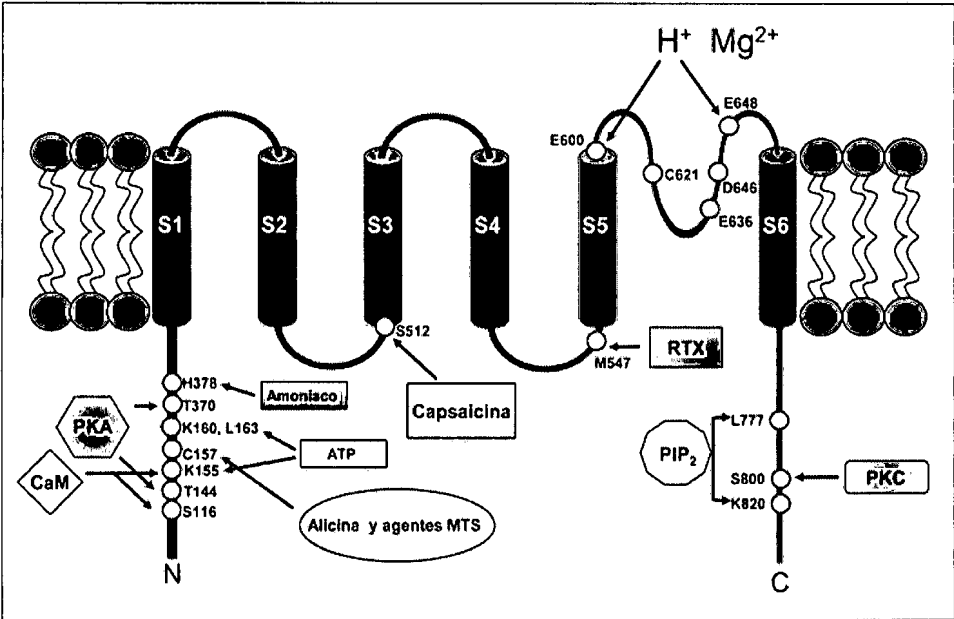


Figura 2. Residuos del canal TRPV1 que interactúan con ligandos y moduladores del canal. El canal TRPV1 tiene una gran cantidad de sitios de fosforilación. Los residuos Ser116 y Thr370 son fosforilados por la proteína cinasa A (PKA) y participan en la desensibilización del canal. Además, la fosforilación por la PKA de los residuos Thr144 y Thr370 sensibiliza el canal ante estímulos térmicos. Ser800 es diana de la proteína cinasa C (PKC). La región formada por los aminoácidos 777-820 es responsable de la interacción del fosfatidil inositol-(4,5)-bifosfato (PIP₂) con el canal. Los aminoácidos K155, K160 y L163 forman el sitio de unión a adenosín trifosfato (ATP), el cual sensibiliza el canal y evita la taquifilaxis. La cisteína 157, localizada en el N-terminal, reacciona con agentes que modifican cisteínas, como la alicina, y promueve la activación del canal. El residuo H378 se desprotona al interactuar con agentes químicos alcalinos como el amoníaco, lo que provoca la activación del canal. La cisteína Ser512 está implicada en la unión a capsaicina y Met547 es responsable de la interacción con la resiniferatoxina (RTX), además de ser parte del sitio de unión para varios vaniloides. Glu600 y Glu648 están involucradas en la activación del TRPV1 por protones y otros iones inorgánicos, como el Gd³⁺. Además, Glu648, junto con Asp646, son responsables de la interacción con poliaminas. De las tres cisteínas que se encuentran en el poro, la que desempeña un papel importante es C621 porque se encarga de interactuar con agentes reductores. El sitio de unión a calmodulina (CaM) en el TRPV1 se encuentra en el segmento N-terminal. Glu636 es un aminoácido importante ya que es el responsable del bloqueo por rojo de rutenio.

temperatura [32]. Estudios recientes en los cuales se intercambió el C-terminal del TRPV1 por el del TRPM8 –un canal activado a temperaturas frías– y viceversa demostraron que esta manipulación confiere a los canales quiméricos resultantes la capacidad de activarse a la temperatura correspondiente al canal del cual proviene el C-terminal. Esto quiere decir que el canal TRPV1 con el C-terminal del TRPM8 se activa a temperaturas más bajas (25 °C), mientras que el canal TRPM8 con el C-terminal del TRPV1 se activa alrededor de los 45 °C (Fig. 3) [33].

Cationes inorgánicos y poliaminas

Se ha encontrado que tres sales, el CuSO₄, el ZnSO₄ y el FeSO₄, son capaces de activar el TRPV1 [34]. Ahora también se sabe que algunos iones localizados en el espacio extracelular (p. ej., Na⁺, Mg²⁺ y Ca²⁺) pueden sensibilizar el TRPV1 a la capsaicina, e incluso, en concentraciones suficientemente altas, promover su activación en ausencia de capsaicina (Fig. 2) [35].

Los cationes multivalentes como las poliaminas constituyen moléculas asociadas a procesos de inflamación y dolor cuyos niveles se disparan durante una infección, traumatismo o cáncer [36,37]. Se ha descrito que la administración de espermina por vía intratecal en roedores puede inducir comportamientos relacionados con procesos de dolor, y que este efecto se debe a la capacidad que tiene esta poliamina de activar directamente el canal TRPV1 [38].

Venenos y toxinas de origen animal

La caracterización de toxinas de animales venenosos específicas para algunos receptores ha sido de gran valor tanto para la ciencia básica como para la ciencia aplicada y la industria farmacéutica, por lo que este tipo de estudios aplicados al TRPV1 podrían resultar de gran utilidad.

Estudios con venenos de arañas y escorpiones llevaron al descubrimiento de tres péptidos ahora denominados vanilotoxinas, presentes en el veneno de la tarántula *Psalmopoeus cambridgei*, que son capaces de activar el canal TRPV1 [39].

Por otro lado, el veneno de la araña *Agelenopsis aperta* es un potente inhibidor del canal TRPV1 y dos toxinas de este veneno, AG489 y AG505, inhiben el canal desde el lado extracelular [40]. La mutación de cuatro aminoácidos localizados en la región que forma parte del poro del TRPV1 disminuye drásticamente la afinidad por tales toxinas, lo que demuestra que éstas actúan como un bloqueador del canal [40].

Venenos provenientes de animales marinos como las medusas y anémonas también tienen efectos sobre la actividad del canal; por ejemplo, el veneno de cuatro especies pertenecientes al filo Cnidaria (*Aiptasia pulchella*, *Chironex fleckeri*, *Physalia physalis* y *Cyanea capillata*) produce una respuesta dolorosa similar a la que se observa al aplicar capsaicina. Este efecto revierte al aplicar un antagonista del TRPV1, lo que demuestra que el dolor producido por la intoxicación con estos venenos se debe a este receptor [41]. En el caso de las anémonas se ha identificado un péptido, denominado APHC1, proveniente del veneno de *Heteractis crispa*; es capaz de inhibir la respuesta a capsaicina, así como a otros estímulos dolorosos en experimentos *in vivo* [42].

Bloqueadores del canal TRPV1

Uno de los antagonistas no selectivos mayormente usados en el estudio del canal TRPV1 es el rojo de rutenio, con una K_D de 0,3 µM. Estudios de mutagénesis indican que esta molécula actúa como un bloqueador extracelular del poro del canal [43]. Por otro lado, nuestro grupo ha identificado que los amonios cuaternarios, un conjunto de bloqueadores del poro de canales de potasio activados por voltaje, también actúan como bloqueadores intracelulares del poro del TRPV1, algunos con alta afinidad [44,45].

Por último, el gadolinio (Gd^{3+}), que bloquea diversos tipos de canales catiónicos, incluyendo miembros de la familia de los TRP [46,47], produce efectos singulares en el canal TRPV1: en bajas concentraciones (cercas a 10 mM), potencia el canal TRPV1, mientras que lo bloquea en concentraciones elevadas (> 300 mM) [48].

EFFECTOS DE AGENTES OXIDANTES, REDUCTORES Y MODIFICADORES COVALENTES SOBRE LA ACTIVIDAD DEL CANAL TRPV1

El canal TRPV1 contiene 18 cisteínas en su secuencia primaria [4]. Esto ha dado pie a que muchos grupos hayan estudiado el efecto de agentes reductores y oxidantes sobre la actividad del TRPV1, ya que las cisteínas son aminoácidos altamente reactivos. Así, se ha encontrado que agentes reductores como el ditiotreitól y el glutatión aumentan la sensibilidad del canal a la temperatura y potencian las corrientes inducidas por capsaicina [49]. En el caso de los agentes oxidantes, la diamida y la cloramina-T facilitan la activación por calor en el TRPV1 [49]. Por otro lado, los agentes alquilantes como la N-etilmaleimida inhiben irreversiblemente la activación del canal por calor [49].

DESENSIBILIZACIÓN Y TAQUIFILAXIS

El fenómeno de desensibilización por vaniloides en neuronas sensitivas fue descrito por Porszasz y Jancsó [50]. Esta desensibilización, o período refractario en el cual la neurona no puede responder a un estímulo, ocurre en el canal. Existen dos tipos de desensibilización descrita para los canales TRPV1. El primer tipo es la aguda, la cual se caracteriza por una rápida pérdida de la función del receptor en la presencia del agonista. El segundo tipo es la taquifilaxis, que se evidencia por la disminución progresiva en la corriente debido a una administración repetida del agonista [5]. Finalmente, existe también una forma de desensibilización que depende de la integridad de las neuronas sensitivas, ya que consiste en la muerte de las terminales nerviosas por la aplicación de altas dosis de capsaicina durante varios días [51].

La desensibilización aguda es un proceso dependiente de la presencia de calcio intracelular y puede inhibirse mediante la aplicación de secuestradores de este ion [4,52]. Cuando la capsaicina se une al canal, éste se abre y permite la entrada de calcio al interior de la célula. El calcio que ingresa interactúa con la calmodulina, activándola. Esta calmodulina, que funciona como una subunidad accesoria del TRPV1, se asocia con el canal y promueve un cambio conformacional que produce el cierre del receptor [53]. La taquifilaxis, por otra parte, involucra el paso del canal entre estados en reposo o activos a estados intermedios no conductores [54]. Por ello, la taquifilaxis se considera como la recuperación del TRPV1 desde estados intermedios no conductores al estado en reposo desde el cual el canal es capaz de activarse de nuevo.

MODULADORES DEL CANAL TRPV1

Este apartado se centra en describir la acción de diversos moduladores sobre la actividad del canal TRPV1. La figura 4 resume las vías por las cuales algunos de los moduladores que actúan

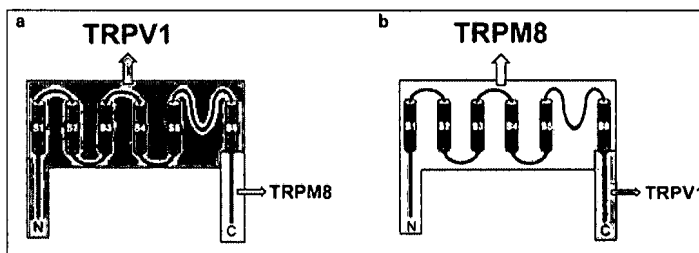


Figura 3. Mecanismo sensor de la temperatura en dos canales TRP. a) Esquema del canal TRPV1 (canal activado por calor) con el segmento C-terminal del canal TRPM8 (canal activado por frío); este canal se activa a temperaturas bajas (por frío). b) Esquema del canal TRPM8 con el segmento C-terminal del TRPV1; este canal se activa a temperaturas altas (por calor). Figura modificada de [33].

sobre el canal TRPV1 promueven respuestas a la inflamación y al dolor. Las regiones donde interactúan estos moduladores en el canal TRPV1 se muestran en la figura 2.

Varias moléculas con propiedades proinflamatorias, como las prostaglandinas, la histamina, la serotonina o el factor de crecimiento neuronal, se unen a receptores con actividad tirosinasa o a receptores acoplados a proteínas G [55,56]. Estos receptores, actuando a través de diversas cascadas intracelulares de señalización, modulan positivamente la respuesta del TRPV1 al calor. Esto permite al canal activarse a temperaturas fisiológicas cercanas a 38 °C [57]. Algunos de estos efectos sobre el canal dependen de la acción de enzimas como la fosfolipasa C [58] y de la fosforilación del receptor por cinasas como la proteincinasa C (PKC) [59] o la proteincinasa A (PKA) (Figs. 2 y 4) [60].

Por ejemplo, la acción de las prostaglandinas como la prostaglandina E_2 sobre su receptor incrementa los niveles de cAMP (adenosín monofosfato cíclico), lo que activa la PKA. Ésta, a su vez, fosforila directamente al canal, provocando un aumento de la sensibilidad del receptor al calor [61]. Notablemente, el efecto potenciador de la PKA sobre el canal se puede inhibir a través de la represión de la adenilato ciclasa por la acción de la morfina sobre su receptor [62].

La activación de la PKC y la subsecuente fosforilación del TRPV1 potencia la respuesta del canal a capsaicina, a pH ácido y al calor [63]. Junto a esto, se ha encontrado que la PKC se involucra parcialmente en el tráfico del canal a la membrana [64].

Hay lípidos que tienen efectos regulatorios complejos sobre el canal, como el PIP_2 . Por un lado, el canal requiere de este lípido constitutivamente y una disminución drástica de éste causa desensibilización [65]. En contraste, este lípido, en mayores concentraciones, es capaz de inhibir el canal y la acción de la fosfolipasa C promueve la liberación del canal de esta inhibición [66]. Incluso se ha comunicado que la acción del PIP_2 sobre el TRPV1 depende del grado de actividad del receptor [66]. Sin embargo, la acción inhibitoria del PIP_2 no parece ser directa, ya que no se observa en parches escindidos [66]. También se ha demostrado que la fosfoinosítido 3-cinasa interactúa directamente con el TRPV1, y que esta interacción facilita el tráfico del canal a la membrana. El tráfico de este receptor a la membrana es influido por la presencia del factor de crecimiento neuronal [67].

Los ácidos grasos omega-3 activan el TRPV1 y aumentan su sensibilidad a protones extracelulares. Resulta interesante que estos lípidos inhiben competitivamente la respuesta a agonistas de tipo vaniloide [68].

Otras moléculas capaces de regular la actividad del canal TRPV1 son los cannabinoides endógenos como la anandamida

[69], la oleiletanolamida [70] y la N-araquidonil-dopamina [17]. Además, productos de la lipoxigenasa, como el 12 y 15-HPETE (ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico) y el 5 y 15-HETE (ácido hidroxi-eicosatetraenoico), pueden por sí solos modular el TRPV1 [71].

Los ésteres de forbol también se han implicado en la modulación del TRPV1, ya que el forbol 12-miristato 13-acetato disminuye la unión de RTX al TRPV1 [55,63].

PAPEL DEL CANAL TRPV1 EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y PATOLOGÍAS

Al ocurrir un daño tisular se inicia un proceso inflamatorio y, con ello, la liberación de mediadores que inducen la sensibilidad al dolor. Como se ha mencionado en el apartado anterior, aunque estas moléculas proinflamatorias no tienen un efecto directo sobre el TRPV1, sí modulan su actividad mediante las cascadas de señalización que desencadenan al unirse a sus receptores (Fig. 4). En consecuencia, la actividad del canal TRPV1 se asocia a una gran cantidad de patologías y traumatismos que involucran procesos de inflamación.

Uso de agonistas del TRPV1 como analgésicos

Como ya sabemos, los agonistas del TRPV1 pueden provocar dolor intenso al activar el canal, pero también producir la desensibilización de éste, por lo que pueden utilizarse como analgésicos [72]. Si la aplicación de los agonistas se realiza por períodos prolongados, puede inducirse la muerte de las terminales nerviosas debido al aumento de calcio intracelular [73].

Tracto digestivo

El endotelio del estómago es uno de los tejidos más expuestos a agentes agresivos e irritantes, como protones y enzimas proteolíticos [74]. El canal TRPV1 se expresa en este tejido, donde tiene una función protectora. Por ejemplo, la capsaicina puede promover una reacción vasorrelajante en el estómago por la acción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

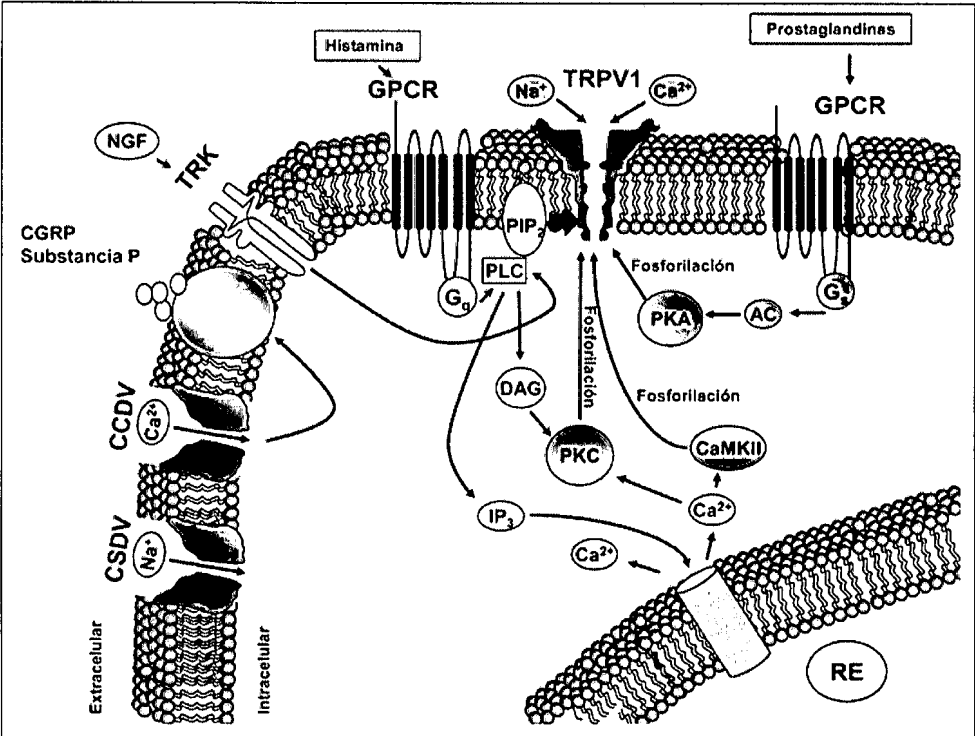


Figura 4. El canal TRPV1 es regulado por diversas señales intracelulares, por numerosas cascadas de señalización relacionadas con procesos de inflamación. Muchos receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son activados por agentes proinflamatorios, como las prostaglandinas y la histamina. La activación de receptores acoplados a proteínas G_s activa la adenilato ciclasa (AC) y, por tanto, la proteína quinasa A (PKA), la cual fosforila directamente al TRPV1 modulando su actividad. Por otro lado, tanto la activación de receptores acoplados a proteínas G_q como del receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF) TRK promueve la estimulación de la fosfolipasa C (PLC), la cual libera de la membrana celular al 1,2-dicilglicerol (DAG) y al (1,4,5)-inositoltrifosfato (IP₃). El IP₃ desencadena la liberación de Ca²⁺ del retículo endoplásmico (RE). El Ca²⁺ y el DAG activan la proteína quinasa C (PKC), la cual fosforila al canal TRPV1 y regula su función. El aumento en el Ca²⁺ intracelular también regula la actividad del canal mediante la unión de Ca²⁺ a la calmodulina (CaM), que se asocia con el TRPV1 y promueve la desensibilización del canal. Al activarse el TRPV1, entra Ca²⁺ al espacio intracelular, lo cual puede llegar a despolarizar a la célula lo suficiente como para activar los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV), iniciándose la descarga de potenciales de acción y la transmisión de las señales de dolor al sistema nervioso central. Otra consecuencia de la despolarización de la membrana es la activación de canales de calcio activados por voltaje (CCDV), que pueden aumentar la concentración de calcio intracelular a niveles suficientes como para promover la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

liberado por fibras sensitivas primarias sensibles a capsaicina [75]. Alternativamente, la liberación del CGRP induce la producción de prostaglandinas, las cuales desempeñan una función protectora en el epitelio estomacal [76].

Sistema respiratorio

El canal TRPV1 se expresa tanto en las fibras sensitivas que inervan los pulmones como en el epitelio pulmonar y los bronquios [77]. La activación de estas fibras provoca broncoconstricción, secreción de moco, bradicardia e irritación de las vías aéreas. Además, estas fibras liberan neuropéptidos como el CGRP cuando se estimulan [78].

Utilizando ratones genéticamente manipulados que carecen del receptor TRPV1 se encontró que este receptor es necesario para que estas fibras respondan a capsaicina y anandamida. Por otro lado, parece que el canal tiene un papel regulatorio pero no necesario en cuanto a los efectos de la bradicinina y el ácido [79]. Estudios hechos en modelos animales de asma han demostrado que la capsaicina produce una disminución de los efectos de agentes alérgicos aplicados posteriormente al tra-

tamiento con capsaicina [80], lo que demuestra que existe una conexión entre la activación del TRPV1 en las vías respiratorias y el asma.

Vejiga

Varios autores han utilizado capsaicina y RTX para eliminar los síntomas causados por irritación en la vejiga [81]. También se ha demostrado que los ratones nulos para el TRPV1 presentan una respuesta inflamatoria disminuida en la vejiga en comparación con ratones silvestres. Además se cuenta con datos que indican que, al existir inflamación, la expresión de TRPV1 aumenta tanto en las terminales nerviosas como en el tejido uroendotelial [82].

Enfermedades del ganglio basal

Diversos estudios muestran que el canal TRPV1 participa en mecanismos dopaminérgicos asociados a trastornos como la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. La N-oleoil-dopamina, un ligando endógeno del TRPV1, incrementa el número de disparos en neuronas dopaminérgicas del cerebro medio en el área tegmental ventral. Además, la aplicación de capsaicina en estas neuronas produce liberación de dopamina, la cual es inhibida por la iodo-resiniferatoxina, un antagonista del TRPV1 [83]. Junto a esto, la aplicación de altas dosis de capsaicina en neuronas del ganglio basal provoca muerte celular y, como es de esperar, la aplicación de un antagonista del TRPV1 evita este proceso [84]. Por otro lado, se ha observado que los pacientes esquizofrénicos presentan una disminución en la sensibilidad al dolor que se ha relacionado con una disminución de la expresión del TRPV1 en fibras nerviosas aferentes [85].

Sistema cardiovascular

El TRPV1 se expresa en fibras del sistema nervioso simpático y desempeña un papel fundamental en afecciones cardíacas [86, 87] mediante la generación de procesos de dolor, como es el caso de la angina de pecho. Ésta ocurre cuando se obstruye alguna arteria del corazón, provocando isquemia, acidificación del tejido afectado e inflamación. Ello tiene como consecuencia la sensibilización y activación del canal TRPV1 localizado en las fibras nerviosas del corazón. La activación de estas fibras genera dos efectos: el primero consiste en la liberación de neurocinina A y CGRP desde la terminal nerviosa que expresa al canal [88]. Estas dos sustancias son promotoras de efectos protectores. El segundo efecto está dado por la llegada de señales provenientes de las fibras activadas hasta los centros de procesamiento del dolor en el sistema nervioso central, lo que genera una sensación de dolor que avisa al organismo de que algo marcha mal.

TRPV1 y cáncer

Avances recientes en el tratamiento del dolor promovido por sarcomas óseos se han centrado en explotar el canal TRPV1 como diana para desarrollar terapias contra el dolor [89]. El cáncer óseo promueve acidosis y, con ello, la activación del TRPV1 en fibras sensitivas [30], junto con un aumento en la expresión del canal [90]. En modelos *in vivo* de cáncer óseo se ha encontrado que antagonistas del receptor TRPV1 como el JNJ-17203212 disminuyen marcadamente la respuesta al dolor [89].

Un estudio reciente ha concluido que el canal TRPV1 interacciona directamente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico y disminuye su expresión. Esto resulta de gran interés porque dicho factor está sobreexpresado en tejidos con cáncer epitelial y se piensa que es importante para el desarrollo del cáncer [91]. Más importante aún, se ha encontrado que en ratones nulos para el TRPV1 el progreso del cáncer de piel es mucho más rápido y agresivo que en ratones silvestres [92]. Esto indica que el canal TRPV1 constituye un supresor tumoral directamente asociado a la disminución de expresión de otro receptor que es importante para el desarrollo del cáncer, el factor de crecimiento epidérmico.

CONCLUSIONES

El canal TRPV1 se distribuye ampliamente por el sistema nervioso central y periférico, y por otros órganos y tejidos. Este canal desempeña un papel importante en la percepción del dolor al participar en la detección de señales del medio ambiente —como estímulos nocivos físicos o químicos— y al regular la respuesta al dolor a diferentes niveles: localmente, al estimular la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que alteran las cascadas de señalización intracelulares en los diferentes tejidos donde se expresa, y de forma más general, al modular la descarga de potenciales de acción de las células nerviosas que transmiten las señales dolorosas al sistema nervioso central.

Aunque el campo de investigación de la relación del canal TRPV1 con el dolor es relativamente reciente, los diferentes estudios referenciados en esta revisión confirman la participación de este receptor en un número creciente de trastornos relacionados con el dolor y apuntan a que, eventualmente, podrán emplearse agonistas o antagonistas del canal TRPV1 como herramientas farmacológicas para tratar patologías asociadas al dolor. Obtener terapias viables dirigidas a usar el TRPV1 como diana farmacológica requerirá la realización de más estudios que precisen el papel fisiológico de este receptor en los tejidos donde se expresa, así como de estudios orientados a investigar las relaciones entre la estructura y la función de este canal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989; 2: 1313-23.
2. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem* 2007; 76: 387-417.
3. Nilius B, Voets T. TRP channels: a TRP through a world of multi-functional cation channels. *Pflügers Arch* 2005; 451: 1-10.
4. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
5. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 159-212.
6. Szallasi A, Nilsson S, Farkas-Szallasi T, Blumberg PM, Hokfelt T, Lundberg JM. Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. *Brain Res* 1995; 703: 175-83.
7. Inoue K, Koizumi S, Fuziwara S, Denda S, Inoue K, Denda M. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 124-9.
8. Stander S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol* 2004; 13: 129-39.
9. Biro T, Bodo E, Telek A, Geczy T, Tychsen B, Kovacs L, et al. Hair cycle control by vanilloid receptor-1 (TRPV1): evidence from TRPV1 knockout mice. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1909-12.
10. Bodo E, Kovacs I, Telek A, Varga A, Paus R, Kovacs L, et al. Vanilloid receptor-1 (VR1) is widely expressed on various epithelial and mesenchymal cell types of human skin. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 410-3.

11. Szallasi A, Conte B, Goso C, Blumberg PM, Manzini S. Characterization of a peripheral vanilloid (capsaicin) receptor in the urinary bladder of the rat. *Life Sci* 1993; 52: PL221-6.
12. Siegmund SV, Uchinami H, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1085-95.
13. Lundberg JM, Martling CR, Saria A. Substance P and capsaicin-induced contraction of human bronchi. *Acta Physiol Scand* 1983; 119: 49-53.
14. Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 619-47.
15. Owsianik G, Talavera K, Voets T, Nilius B. Permeation and selectivity of TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 685-717.
16. Dhaka A, Uzzell V, Dubin AE, Mathur J, Petrus M, Bandell M, et al. TRPV1 is activated by both acidic and basic pH. *J Neurosci* 2009; 29: 153-8.
17. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452-7.
18. McNamara FN, Randall A, Gunthorpe MJ. Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1). *Br J Pharmacol* 2005; 144: 781-90.
19. Salazar H, Llorente I, Jara-Oseguera A, García-Villegas R, Munari M, Gordon SE, et al. A single N-terminal cysteine in TRPV1 determines activation by pungent compounds from onion and garlic. *Nat Neurosci* 2008; 11: 255-61.
20. Szallasi A, Blumberg PM. Resiniferatoxin, a phorbol-related diterpene, acts as an ultrapotent analog of capsaicin, the irritant constituent in red pepper. *Neuroscience* 1989; 30: 515-20.
21. Jung J, Hwang SW, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Kim WB, et al. Capsaicin binds to the intracellular domain of the capsaicin-activated ion channel. *J Neurosci* 1999; 19: 529-38.
22. Bautista DM, Movahed P, Hinman A, Axelsson HE, Sterner O, Hogestatt ED, Julius D, Jordt SE, Zygmunt PM. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12248-52.
23. Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 19564-8.
24. Macpherson LJ, Geierstanger BH, Viswanath V, Bandell M, Eid SR, Hwang S, et al. The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr Biol* 2005; 15: 929-34.
25. Lishko PV, Procko E, Jin X, Phelps CB, Gaudet R. The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity. *Neuron* 2007; 54: 905-18.
26. Mohapatra DP, Nau C. Regulation of Ca²⁺-dependent desensitization in the vanilloid receptor TRPV1 by calcineurin and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 13424-32.
27. Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* 2005; 25: 8924-37.
28. Jordt SE, Tominaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8134-9.
29. Reeh PW, Kress M. Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 45-51.
30. Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 99-104.
31. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24: 739-68.
32. Vlachova V, Teisinger J, Susankova K, Lyfenko A, Eitrich R, Vyklicky L. Functional role of C-terminal cytoplasmic tail of rat vanilloid receptor 1. *J Neurosci* 2003; 23: 1340-50.
33. Brauchi S, Orta G, Salazar M, Rosenmann E, Latorre R. A hot-sensing cold receptor: C-terminal domain determines thermosensation in transient receptor potential channels. *J Neurosci* 2006; 26: 4835-40.
34. Riera CE, Vogel H, Simon SA, Le Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R626-34.
35. Ahern GP, Brooks IM, Miyares RL, Wang XB. Extracellular cations sensitize and gate capsaicin receptor TRPV1 modulating pain signaling. *J Neurosci* 2005; 25: 5109-16.
36. Wallace HM. Targeting polyamine metabolism: a viable therapeutic/preventative solution for cancer? *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2109-16.
37. Li J, Doyle KM, Tatlisumak T. Polyamines in the brain: distribution, biological interactions, and their potential therapeutic role in brain ischaemia. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1807-13.
38. Ahern GP, Wang X, Miyares RL. Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1. *J Biol Chem* 2006; 281: 8991-5.
39. Siemens J, Zhou S, Piskrowski R, Nikai T, Lumpkin EA, Basbaum AI, et al. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature* 2006; 444: 208-12.
40. Kitaguchi T, Swartz KJ. An inhibitor of TRPV1 channels isolated from funnel web spider venom. *Biochemistry* 2005; 44: 15544-9.
41. Cuypers E, Yanagihara A, Karlsson E, Tytgat J. Jellyfish and other cnidarian envenomations cause pain by affecting TRPV1 channels. *FEBS Lett* 2006; 580: 5728-32.
42. Andreev YA, Kozlov SA, Koshchev SG, Ivanova EA, Monastyrnaya MM, Kozlovskaya EP, et al. Analgesic compound from sea anemone *Heteractis crispata* is the first polypeptide inhibitor of vanilloid receptor 1 (TRPV1). *J Biol Chem* 2008; 283: 23914-21.
43. García-Martínez C, Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Merino JM, Ferrer-Montiel A. Identification of an aspartic residue in the P-loop of the vanilloid receptor that modulates pore properties. *J Biol Chem* 2000; 275: 32552-8.
44. Oseguera AJ, Islas LD, García-Villegas R, Rosenbaum T. On the mechanism of TBA block of the TRPV1 channel. *Biophys J* 2007; 92: 3901-14.
45. Jara-Oseguera A, Llorente I, Rosenbaum T, Islas LD. Properties of the inner pore region of TRPV1 channels revealed by block with quaternary ammoniums. *J Gen Physiol* 2008; 132: 547-62.
46. Halaszovich CR, Zitt C, Jungling E, Luckhoff A. Inhibition of TRP3 channels by lanthanides. Block from the cytosolic side of the plasma membrane. *J Biol Chem* 2000; 275: 37423-8.
47. Yang XC, Sachs F. Block of stretch-activated ion channels in *Xenopus oocytes* by gadolinium and calcium ions. *Science* 1989; 243: 1068-71.
48. Tousova K, Vyklicky L, Susankova K, Benedikt J, Vlachova V. Gadolinium activates and sensitizes the vanilloid receptor TRPV1 through the external protonation sites. *Mol Cell Neurosci* 2005; 30: 207-17.
49. Susankova K, Tousova K, Vyklicky L, Teisinger J, Vlachova V. Reducing and oxidizing agents sensitize heat-activated vanilloid receptor (TRPV1) current. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 383-94.
50. Porszasz J, Jancsó N. Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicin. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1959; 16: 299-306.
51. Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Takats I. Pain and inflammation induced by nicotine, acetylcholine and structurally related compounds and their prevention by desensitizing agents. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1961; 19: 113-32.
52. Schwarz S, Greffrath W, Busselberg D, Treede RD. Inactivation and tachyphylaxis of heat-evoked inward currents in nociceptive primary sensory neurones of rats. *J Physiol* 2000; 528: 539-49.
53. Rosenbaum T, Gordon-Shaag A, Munari M, Gordon SE. Ca²⁺/calmodulin modulates TRPV1 activation by capsaicin. *J Gen Physiol* 2004; 123: 53-62.
54. Liu L, Simon SA. Capsaicin-induced currents with distinct desensitization and Ca²⁺ dependence in rat trigeminal ganglion cells. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1503-14.
55. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂-mediated inhibition. *Nature* 2001; 411: 957-62.
56. Kim BM, Lee SH, Shim WS, Oh U. Histamine-induced Ca²⁺ influx via the PLA(2)/lipooxygenase/TRPV1 pathway in rat sensory neurons. *Neurosci Lett* 2004; 361: 159-62.
57. Vellani V, Mapplebeck S, Moriondo A, Davis JB, McNaughton PA. Protein kinase C activation potentiates gating of the vanilloid receptor VR1 by capsaicin, protons, heat and anandamide. *J Physiol* 2001; 534: 813-25.
58. Zhang N, Inan S, Cowan A, Sun R, Wang JM, Rogers TJ, et al. A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4536-41.
59. Premkumar LS, Ahern GP. Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature* 2000; 408: 985-90.
60. Bhawe G, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, Oxford GS, Gereau RW. cAMP-dependent protein kinase regulates desensitization of the capsaicin receptor (VR1) by direct phosphorylation. *Neuron* 2002; 35: 721-31.
61. Rathee PK, Distler C, Obreja O, Neuhuber W, Wang GK, Wang SY, et al. PKA/AKAP/VR-1 module: a common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. *J Neurosci* 2002; 22: 4740-5.
62. Vetter I, Wyse BD, Monteith GR, Roberts-Thomson SJ, Cabot PJ. The mu opioid agonist morphine modulates potentiation of capsaicin-evoked TRPV1 responses through a cyclic AMP-dependent protein kinase A pathway. *Mol Pain* 2006; 2: 22.
63. Bhawe G, Hu HJ, Glauner KS, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, et al. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12480-5.

64. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, García-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem* 2004; 279: 25665-72.
65. Liu B, Zhang C, Qin F. Functional recovery from desensitization of vanilloid receptor TRPV1 requires resynthesis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Neurosci* 2005; 25: 4835-43.
66. Lukacs V, Thyagarajan B, Varnai P, Balla A, Balla T, Rohacs T. Dual regulation of TRPV1 by phosphoinositides. *J Neurosci* 2007; 27: 7070-80.
67. Stein AT, Ufret-Vincenty CA, Hua L, Santana LF, Gordon SE. Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the plasma membrane. *J Gen Physiol* 2006; 128: 509-22.
68. Matta JA, Miyares RL, Ahern GP. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 2007; 578: 397-411.
69. Smart D, Gunthorpe MJ, Jerman JC, Nasir S, Gray J, Muir AI, et al. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol* 2000; 129: 227-30.
70. Ahern GP. Activation of TRPV1 by the satiety factor oleoylethanolamide. *J Biol Chem* 2003; 278: 30429-34.
71. Hwang SW, Cho H, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Jung J, et al. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6155-60.
72. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328: 991.
73. Amantini C, Mosca M, Nabissi M, Lucciarini R, Caprodossi S, Arcella A, et al. Capsaicin-induced apoptosis of glioma cells is mediated by TRPV1 vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. *J Neurochem* 2007; 102: 977-90.
74. Holzer P. Sensory neurone responses to mucosal noxae in the upper gut: relevance to mucosal integrity and gastrointestinal pain. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 459-75.
75. Holzer P, Guth PH. Neuropeptide control of rat gastric mucosal blood flow. Increase by calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide, but not substance P and neurokinin A. *Circ Res* 1991; 68: 100-5.
76. Harada N, Okajima K, Uchiba M, Katsuragi T. Contribution of capsaicin-sensitive sensory neurons to stress-induced increases in gastric tissue levels of prostaglandins in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1214-24.
77. Yang XR, Lin MJ, McIntosh LS, Sham JS. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L1267-76.
78. Lundberg JM, Saria A. Polypeptide-containing neurons in airway smooth muscle. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 557-72.
79. Kollarik M, Undem BJ. Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1-/- mice. *J Physiol* 2004; 555: 115-23.
80. Herd CM, Gozzard N, Page CP. Capsaicin pre-treatment prevents the development of antigen-induced airway hyperresponsiveness in neonatally immunised rabbits. *Eur J Pharmacol* 1995; 282: 111-9.
81. Birder LA. TRPs in bladder diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 879-84.
82. Apostolidis A, Brady CM, Yiangou Y, Davis J, Fowler CJ, Anand P. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesical resiniferatoxin. *Urology* 2005; 65: 400-5.
83. Price TJ, Patwardhan A, Akopian AN, Hargreaves KM, Flores CM. Modulation of trigeminal sensory neuron activity by the dual cannabinoid-vanilloid agonists anandamide, N-arachidonoyl-dopamine and arachidonoyl-2-chloroethylamide. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1118-30.
84. Kim SR, Lee DY, Chung ES, Oh UT, Kim SU, Jin BK. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates cell death of mesencephalic dopaminergic neurons in vivo and in vitro. *J Neurosci* 2005; 25: 662-71.
85. Waldo MC. Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics. *Schizophr Res* 1999; 40: 49-53.
86. Huang W, Rubinstein J, Prieto AR, Thang LV, Wang DH. Transient receptor potential vanilloid gene deletion exacerbates inflammation and atypical cardiac remodeling after myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 53: 243-50.
87. Zvara A, Bencsik P, Fodor G, Csont T, Hackler L Jr, Dux M, et al. Capsaicin-sensitive sensory neurons regulate myocardial function and gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FASEB J* 2006; 20: 160-2.
88. Strecker T, Dieterle A, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K. Stimulated release of calcitonin gene-related peptide from the human right atrium in patients with and without diabetes mellitus. *Peptides* 2006; 27: 3255-60.
89. Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, Sevcik MA, Schwei MJ, Kubota K, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci* 2005; 25: 3126-31.
90. Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Omote K, Namiki A. Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2007; 148: 560-72.
91. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
92. Bode AM, Cho YY, Zheng D, Zhu F, Ericson ME, Ma WY, et al. Transient receptor potential type vanilloid 1 suppresses skin carcinogenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 905-13.

THE TRPV1 CHANNEL AS A TARGET FOR THE TREATMENT OF PAIN

Summary. Introduction. Pain results from the processing of a large number of signals produced at different levels of the central and peripheral nervous system, which are generated in response to stimuli from the environment or from the organism itself. One of the strategies for generating new analgesics consists in studying the molecular bases that underlie the detection of painful stimuli, that is to say, the receptors. One receptor that plays a very important role in sensory and pain physiology is TRPV1, which is responsible for detecting mechanical, chemical and thermal stimuli. Aims. The aim of this study is to discuss the structural and functional aspects of the TRPV1 channel, as well as its participation in certain pathological processes and the possible perspectives for clinical research. Development. TRPV1 activation in sensory neurons generates signals that reach the central nervous system, where they are interpreted as pain, as well as triggering the peripheral release of pro-inflammatory substances that make other neurons sensitive to subsequent stimuli. TRPV1 is a receptor that is structurally similar to other voltage-dependent ion channels, with the capacity to detect and integrate several different stimuli from the environment, such as dangerously high temperatures or irritants. Furthermore, the activity of this channel is linked to several signalling chains related with inflammatory processes. Conclusions. The central role of TRPV1 in the physiology of pain will surely encourage the development of drugs aimed at this receptor which can be used in the treatment of several types of pain. [REV NEUROL 2009; 48: 357-64]

Key words. Analgesia. Inflammation. Ion channels. Nociception. Pain. TRPV1.