CSA220810

08/108659

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

INVENTIVA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-108659

54. **TÍTULO** *DERIVADOS DE 6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-PIRIMIDO(4,5-D)AZEPIN-4-IL) AMINA COMO MODULADORES DEL POTENCIAL TRANSITORIO DE RECEPTOR VAILLINOIDE 1 PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR.*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** *C07D 487/04*

71. **SOLICITANTE** *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.*

DOMICILIO *BEERSE, BELGICA.*

74. **APODERADO** *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108659- -00000-0000
Fecha: 2008-10-10 15:30:15 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número** 39.779.452 **T.P** 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXOS** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/007166** Fecha **21 de marzo de 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2007/109355 A3** Fecha **27 de septiembre de 2007**

6 TITULO (54) **DERIVADOS DE 6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-PIRIMIDO[4,5-D]AZEPIN-4-IL] AMINA COMO MODULADORES DEL POTENCIAL TRANSITORIO DE RECEPTOR VAILLINOIDE 1 PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR.**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**21 de marzo de 2006**	60/785,415

9 Comprobante de pago No. **08 - 77,857** **Fecha** **30 de septiembre de 2008**

10 ANEXOS

- [ ] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona **17.154**
- [ ] Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [ ] Otros * Request

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén **T.P.** 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,857
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108659- -00000-0000
Fecha: 2008-10-10 15:30:15 Dep: 2020 NULIDADES Y RECURSOS
Tra: 11 PATENTES Y NUEVAS Eve: 378 PATENTES NACIONALES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92970393	30/09/2008	51,690,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

P-1532

2

ANEXOS

INVENTORES

1.) **ALLISON, Brett, D.**
(2741 Caminito Cedros, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);

2.) **BRANSTETTER, Bryan, James**
(2536 Marron Road, #101, Carlsbad, California 92010, Estados Unidos de América);

3.) **BREITENBUCHER, James, Guy**
(2433 North Summit Circle Glen, Escondido, California 92026, Estados Unidos de América);

4.) **HACK, Michael, D.**
(12928 Carmel Creek Road, #45, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

5.) **HAWRYLUK, Natalie, A.**
(4379 Mistral Place, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

6.) **LEBSACK, Alee, D.**
(13141 Sierra Mesa Court, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);

7.) **MCCLURE, Kelly, J.**
(17012 Arena Way, Ramona, California 92065, Estados Unidos de América);

8.) **MERIT, Jeffrey, E.**
(11348 Vista Sorrento Parkway, #202, Escondido, California 92130, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen algunos compuestos de tetrahidro-pirimidoazepina que son útiles como moduladores de TRPV1; tales compuestos se pueden usar en composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones mediadas por TRPV1; de esta manera, los compuestos se pueden administrar para tratar por ejemplo el dolor, comezón, tos, asma o enfermedad inflamatoria del intestino.

EA

P08/1596F

DERIVADOS DE 6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-PIRIMIDO[4,5-D]AZEPIN-4-IL] AMINA COMO MODULADORES DEL POTENCIAL TRANSITORIO DE RECEPTOR VAILLINOIDE 1 PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR

INTERREFERENCIA CON SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. No. 60/785,415, presentada el 21 de marzo de 2006.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a algunos compuestos de tetrahidro-pirimidoazepina, composiciones farmacéuticas que los contienen, y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones mediadas por la actividad de TRPV1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas del canal de potencial transitorio de receptor (TRP) constituyen una familia grande y diversa de proteínas que son expresadas en muchos tipos de tejidos y células. Una proteína de canal de TRP de interés particular es el receptor vainilloide 1 (TRPV1 o VR1), un canal de Ca^{+2} no selectivo que es el blanco molecular de los compuestos vainilloides (por

ejemplo capsaicina y resiniferatoxina). Se sabe que dichos compuestos vainilloides despolarizan selectivamente los nociceptores, neuronas aferentes primarias especializadas, implicadas en la ruta de señalización que conduce a la sensación de dolor. La TRPV1 es activada por una diversa gama de estímulos que incluyen vainilloides, despolarización de membrana, calor, estiramiento, pH bajo, mediadores inflamatorios (por ejemplo, metabolitos de lipooxigenasa), y compuestos endocanabinoides. Como la actividad elevada de los nociceptores contribuye al dolor no deseado, a condiciones inflamatorias, termorregulación y control del tono del músculo liso y los reflejos en los mamíferos, la modulación de la señalización de esta ruta es importante en el tratamiento y profilaxis de varios síndromes clínicos (Caterina, M.J., *Pain* 2003, 105(1-2), 5-9; Caterina, M.J. y otros, *Annu. Rev. Neurosci.* 2001, 24, 487-517; Tominaga, M. y otros, *J. Neurobiol.* 2004, 61, 3-12; Voets, T. y otros, *Nature* 2004, 430, 748-754).

Debido a la conexión de TRPV1 con el sistema nervioso sensorial, los agonistas y antagonistas de TRPV1 pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos y condiciones mediadas por la actividad de TRPV1, tales como: i) dolor (por ejemplo, dolor agudo, crónico, inflamatorio, o neuropático); ii) comezón (Kim y otros, *Neurosci. Lett.* 2004, 361, 159) y varios trastornos inflamatorios (Stucky, C.L. y otros, *Neuroscience* 1998, 84, 1257; Moore, B.A. y otros, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002, 282, G1045; Kwak, J.Y. y otros, *Neuroscience* 1998, 86, 619; Morris, V.H. y otros, *Pain* 1997, 71, 179; Greiff,

L. y otros, *Thorax* 1995, 50, 225); iii) trastornos del oído interno (Balaban, C.D. y otros, *Hear. Res.* 2003, 175, 165-70; Zheng, J. y otros, *J. Neurophys.* 2003, 90, 444-55); iv) fiebre y otros trastornos o síntomas afectados por termorregulación (Jancso-Gabor y otros, *J. Physiol.* 1970, 206, 495; Swanson y otros, *J. Med. Chem.* 48, 1857; Iida y otros, *Neurosci. Lett.* 2005, 378, 28); v) disfunción traqueobronquial y diafragmática; y vi) trastornos del tracto gastrointestinal y urinario (Lazzeri, M. y otros, *Eur. Urology* 200, 792-798; Apostolidis, A. y otros, *Urology* 2005, 65, 400-405). Además, los moduladores de TRPV1 pueden ser terapéuticamente útiles en el tratamiento o profilaxis de la ansiedad (Marsch, R. y otros, *J. Neurosci.* 2007, 27(4), 832-839); trastornos relacionados con el ojo (tales como glaucoma, pérdida de la visión y aumento de la presión intraocular) (Calkins, D.J. y otros, Resumen de *ARVO 2006 Annual Meeting*, Programa #1557, Poster #B93); calvicie (por ejemplo, estimulando el crecimiento de pelo) (Bodo, E. y otros, *Am. J. Pathol.* 2005, 166(4), 985-998); diabetes (incluyendo diabetes resistente a la insulina o condiciones diabéticas mediadas por sensibilidad o secreción de insulina) (Razavi, R. y otros, *Cell* 2006, 127(6), 1097-1099; Akiba, Y. y otros, *Biochem. Biophy. Res. Commun.* 2004, 321(1), 219-225).

La acidosis es una característica bien establecida de la isquemia cerebral. El pH del tejido puede caer a 6 o menos, suficiente para activar los canales de TRPV1 expresados en el SNC. Por lo tanto, los antagonistas de TRPV1 pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos asociados con la reducción del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC, tales como trauma de

la cabeza, lesión espinal, ataque tromboembólico o hemorrágico, ataques isquémicos transitorios, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, paro cardiaco, estado epiléptico, asfixia perinatal, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

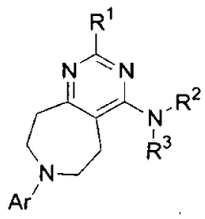
La publicación internacional No. WO05/014558 (17 de febrero de 2005) describe algunos inhibidores de aminopirimidina del canal de sodio y potasio controlado por voltaje. Varias pirimidinas bicíclicas se describen como moduladores del receptor de serotonina en la solicitud de patente de EE. UU. No. 11/460,294, presentada el 27 de julio de 2006 (Expediente de abogado No. PRD2511). En la publicación internacional WO 05/014558 se describen compuestos de pirimidina condensados como inhibidores de los canales de iones controlados por voltaje. También se describen varias pirimidinas bicíclicas en la publicación internacional No. WO 05/066171 y en la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2005/0165032, como inhibidores del canal de TRPV1. Sin embargo, persiste la necesidad de moduladores de TRPV1 potentes con propiedades farmacéuticas deseables.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que algunos derivados de tetrahidro-pirimidoazepina tienen actividad moduladora de TRPV1. De esta manera, la invención está dirigida a las modalidades generales y preferidas definidas respectivamente por las reivindicaciones independientes y dependientes

anexas a la presente, que se incorporan aquí como referencia.

De esta manera, en un aspecto general, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que sigue:



(I)

en donde:

R^1 es –H; -NR^aR^b; –OH; un grupo alquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, -O-bencilo, -S-alquilo de C_{1-6}, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -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^eR^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^eR^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}, -OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^pR^q$, y halógeno; o

R^a y R^b, tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado o heterocicloalquilo bicíclico de puente, 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 o -alquilo de C_{1-6};

R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, 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 $-CF_3$; cicloalquilo monocíclico saturado; -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-alquilo de 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}, cicloalquilo monocíclico saturado, o $-CF_3$.

La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de fórmula (I). En algunas modalidades preferidas, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de las especies que se describen o ejemplifican más abajo en la descripción detallada.

En un aspecto general adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad efectiva de un agente seleccionado de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto general, la invención está dirigida a un método de tratamiento de un sujeto que padece, o al que se le ha diagnosticado, una

enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad de TRPV1, que comprende administrar al sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto. En algunas modalidades preferidas del método de la invención, la enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona de: dolor (dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático); comezón o varios trastornos inflamatorios; trastornos del oído interno; fiebre y otras condiciones o trastornos de termorregulación; disfunción traqueobronquial y diafragmática; trastornos del tracto gastrointestinal y urinario; y trastornos asociados con la reducción del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC.

Modalidades, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION Y SUS MODALIDADES PREFERIDAS

La invención puede ser apreciada más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos conclusivos. Para efectos de brevedad, las descripciones de las publicaciones citadas en esta especificación, incluyendo

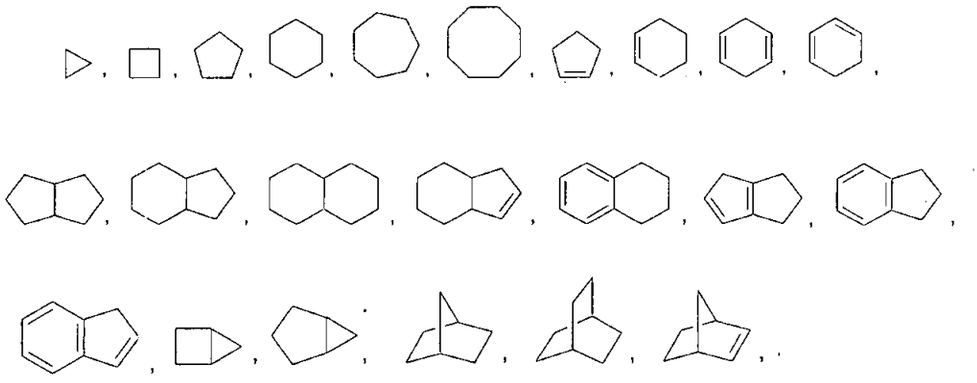
las patentes, se incorporan aquí como referencia.

Como se usan aquí, los términos "que incluye", "que contiene", y "que comprende", se usan aquí en su sentido abierto no limitativo.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente por medio de un símbolo /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, ter-pentilo, hexilo, isohexilo, etcétera.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena (el enlace doble del grupo alquenilo es formado por dos átomos de carbono con hibridación sp^2). Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, etcétera.

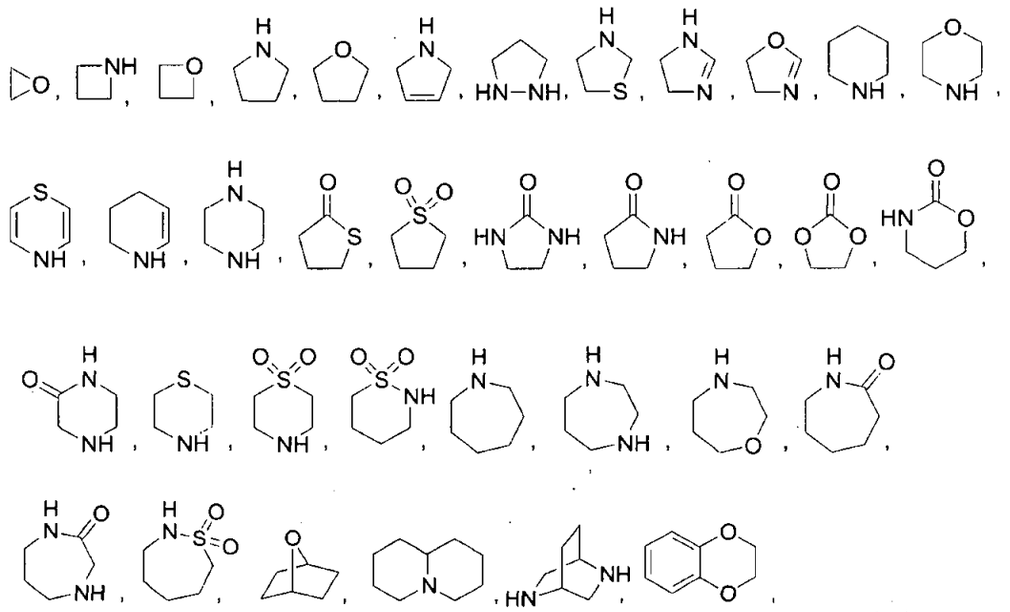
El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico, policíclico fusionado, o policíclico de puente, saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos del grupo cicloalquilo incluyen las siguientes porciones:



etcétera.

Esta página no contiene más materia, si no que al imprimir por la cantidad de fórmulas de la página 10 se tuvo que imprimir la palabra etcétera.

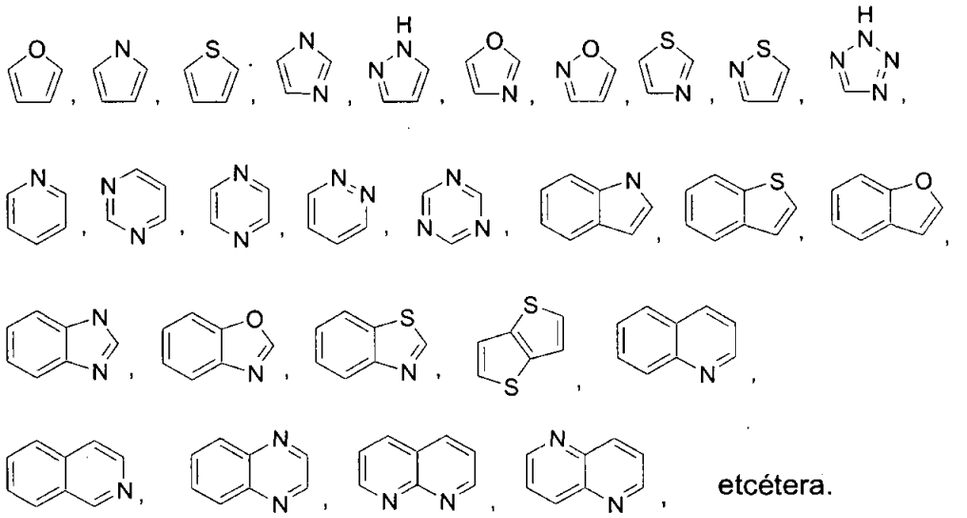
Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o policíclico fusionado, de puente o espiro, que está saturado o parcialmente saturado, y que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por estructura de anillo, seleccionados de átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre miembros de anillo de carbono o azufre. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heterocicloalquilo incluyen:



etcétera.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, o bicíclico fusionado, o policíclico fusionado (estructura de anillo que tiene átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de los

grupos heteroarilo incluyen las siguientes porciones:



etcétera.

Los expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo enlistadas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo, o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo, o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o la porción especificada lleva uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, se entiende que la sustitución ocurre en cualquier posición admitida por la valencia del sistema. En los casos en los

que una porción o grupo especificado no se indique expresamente como sustituido o sustituido opcionalmente con cualquier sustituyente especificado, se entiende que dicha porción o grupo no está sustituido.

Cualquier fórmula dada en la presente especificación representa los compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural, así como también algunas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en la presente pueden tener centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la fórmula. De esta manera, se considera que cualquier fórmula dada en la presente representa un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropoisoméricas, y mezclas de los mismos.

Además, algunas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros, o como atropisómeros. Adicionalmente, se considera que cualquier fórmula dada en la presente abarca hidratos, solvatos y formas polimórficas de dichos compuestos, y sus mezclas.

Se considera que cualquier fórmula dada aquí representa las formas no marcadas y también las formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto porque uno o

más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en los estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (por ejemplo, con ^{2}H, o ^{3}H), técnicas de detección o imagen [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT)], que incluyen pruebas de distribución de fármaco o substrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F, o ^{11}C, puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede producir algunas ventajas terapéuticas que se originan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o reducción de las dosis requeridas. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar en general realizando los procedimientos que se describen en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado con un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

Cuando se hace aquí referencia a cualquier fórmula dada, se considera que la selección de una porción particular de una lista de especies

posibles para una variable especificada, no define la porción para la variable que aparece en otras partes. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de la especie de la misma variable en otra parte de la molécula.

En modalidades preferidas de los agentes de fórmula (I), R^1 es –H u –OH. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es isopropilo o ciclopropilo. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es un grupo –O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -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. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es un grupo –S-alquilo de C_{1-6}, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), –S-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -S-fenilo, o S-bencilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo, etilo o isopropilo. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es metilsulfanilo o metilsulfonilo. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es un grupo heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es un grupo furanilo, tiofenilo, tiazolilo, o piridilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo.

En modalidades preferidas, 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, ciclohexilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, fenilo, o furanilmetilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo o metoxi. En modalidades preferidas adicionales, R^a y R^b son independientemente –H, metilo, isopropilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo, o 2-dimetilamino-etilo. En modalidades preferidas adicionales, R^a y R^b 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-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-ilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, o 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente alquilo de C_{1-6}, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, flúor, -OH, o –CO_2H.

En modalidades preferidas, R^c y R^d tomados junto con su nitrógeno de unión forman piperidinilo, morfolinilo, o pirrolidinilo.

En modalidades preferidas, R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, piridilmetilo, benzotiadiazolilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g. En modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con uno, dos o sustituyentes R^g. En

modalidades preferidas adicionales, R^2 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g. En modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo 3-piridilo no sustituido o sustituido con un sustituyente R^g.

En modalidades preferidas, 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-. En más modalidades preferidas, 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 $-SO_2CF_3$.

En modalidades preferidas, R^h y R^i, tomados junto con su nitrógeno de unión, forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo.

En modalidades preferidas, R^j es –H, metilo, o $-CF_3$. En modalidades preferidas, R^x es –H o metilo. En modalidades preferidas adicionales, R^j y R^x tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

En modalidades preferidas, Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$.

En modalidades preferidas adicionales, Ar es 2-piridilo sustituido con -Cl, -Br, -F, metilo, $-SO_2CH_3$, o $-SO_2CH_2CH_3$. En modalidades preferidas adicionales, Ar es 2-piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $-CF_3$, flúor, cloro, bromo, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -CN, $-CONH_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NH$-isopropilo, $-CO_2H$, $-CH_2OH$ y metilo.

En modalidades preferidas, R^l y R^m son independientemente –H, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, o ciclopropilo.

En modalidades preferidas, R^1 es –H. En otras modalidades preferidas, R^1 es $-NR^aR^b$, y R^a y R^b son como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es un grupo –alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido con un sustituyente –OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^eR^f$, o halógeno, y R^e y R^f son como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es metilo o isopropilo. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es un grupo metilo sustituido con un sustituyente –O-alquilo de C_{1-4}, o $-NR^eR^f$, y R^e y R^f son como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es metoximetilo o piperidinilmetilo. En otras modalidades preferidas, R^1 es metoxi, metilsulfanilo, o metilsulfonilo. En modalidades preferidas adicionales, R^1 es ciclopropilo.

En modalidades preferidas, 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, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ^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; y R^c y R^d son como se define anteriormente. En otras modalidades preferidas, R^a y R^b son independientemente –H, metilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo, o 2-dimetilamino-etilo. Alternativamente, 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-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-ilo, o azepanilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente –alquilo de C_{1-6}, -OH, o -CO_2H.

En modalidades preferidas, R^c y R^d son independientemente –H, metilo, o etilo. Alternativamente, R^c y R^d tomados junto con su nitrógeno de unión forman piperidinilo.

En modalidades preferidas, R^p y R^q son independientemente –H, metilo, o etilo.

En modalidades preferidas, R^e y R^f son independientemente –H, metilo, o etilo.

Preferiblemente, R^2 es -H o metilo; de preferencia, R^2 es –H.

Preferiblemente, R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g, y cada sustituyente R^g es como se define anteriormente. En

las modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g, y cada sustituyente R^g es como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo piridilo, tiazolilo, o piridazinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g, y cada sustituyente R^g es como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g, y cada sustituyente R^g es como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g, y cada sustituyentes R^g es como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con un sustituyente R^g, y el sustituyente R^g es como se define anteriormente.

Preferiblemente, cada sustituyente R^g es –alquilo de C_{1-6}, -OH, -O-alquilo de C_{1-6}, fenoxi, -CN, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)SO_2$-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, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}, $-C(R^j)_2$-CN, o $-C(R^j)_2$-OH, y R^h, R^i y R^j son como se define anteriormente. Alternativamente, dos porciones R^g adyacentes tomadas juntas forman –O-alquilo de C_{1-2}-O-. En modalidades preferidas adicionales, cada sustituyente R^g es 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-. En modalidades preferidas adicionales, cada sustituyente R^g es isopropilo, ter-butilo, $-CF_3$, cloro, $-C(CH_3)_2$-CN, $-C(CH_3)_2$-OH, o $-SO_2CF_3$.

En modalidades preferidas, R^h y R^i son independientemente –H, metilo, o etilo.

En modalidades preferidas, R^j es –H, metilo, o etilo.

En modalidades preferidas, Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k, y cada sustituyente R^k es como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, 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 $-SO_2CF_3$, y R^l y R^m son como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, Ar es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k, y cada sustituyente R^k es como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$, o $-N(R^l)R^m$, y R^l y R^m son como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, Ar es 2-piridilo sustituido con -Cl, -Br, metilo, o $-SO_2CH_3$. En modalidades preferidas adicionales, Ar es quinoxalinilo o ftalizinilo. En modalidades preferidas adicionales, 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, y el sustituyente R^k es como se define anteriormente.

En modalidades preferidas, cada sustituyente R^k es –alquilo de

C_{2-6}, –OH, 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}, $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^l)R^m$, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, o $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados juntos forman –O-alquilo de $C_{1-2}O$-; y R^l y R^m son como se define anteriormente. En modalidades preferidas adicionales, cada sustituyente R^k es $-N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^l)SO_2CF_3$, o $-N(R^l)SO_2CH_3$, y R^l y R^m son como se define anteriormente.

En modalidades preferidas, R^l y R^m son independientemente –H, metilo, etilo o $-CF_3$.

Modalidades preferidas adicionales de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I) en donde:

a) R^l 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 $-CH_2-NR^eR^f$; R^2 es -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; y R^a, R^b, R^e, R^f, R^g y R^k son como se define anteriormente; o

b) R^l 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 $-CH_2-NR^eR^f$; 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, $-NO_2$, $-N(R^l)R^m$, $-C(O)N(R^l)R^m$, $-N(R^l)C(O)R^m$, $-N(R^l)SO_2$-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}, $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^l)R^m$, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, o $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados juntos forman –O-alquilo de C_{1-2}-O-; y R^a, R^b, R^e, R^f, R^g, R^l y R^m son como se define anteriormente; o

c) 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 $-CH_2-NR^eR^f$; 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 $-N(R^l)R^m$; y R^a, R^b, R^e, R^f, R^g, R^l y R^m son como se define anteriormente; o

d) 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 un grupo heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k; y R^g y R^k son como se define anteriormente; o

e) 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 $-CH_2-NR^eR^f$; 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; y R^a, R^b, R^e, R^f, R^g y R^k son como se define anteriormente; o

f) 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 sustituyente R^g es –alquilo de C_{1-6}, -OH, -O-alquilo de C_{1-6}, fenoxi, -CN, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)SO_2$-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, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}, $-C(R^j)_2$-CN, o $-C(R^j)_2$-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; y R^a, R^b, R^h, R^i, R^j y R^k son como se define anteriormente; o

g) 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; y R^a, R^b, R^g y R^k son como se define anteriormente.

La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I), preferiblemente de los que se describen arriba. Se prefieren especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos específicos ejemplificados en la presente.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la fórmula (I), que es inocua, biológicamente tolerable, o de cualquier otra manera biológicamente adecuada para su administración al sujeto. Véase en general S.M. Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19, y el "Handbook of

Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para hacer contacto con los tejidos del paciente sin mayor toxicidad, irritación, ni respuesta alérgica. Un compuesto de fórmula (I) puede tener un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y por consiguiente reaccionan con varios ácidos orgánicos e inorgánicos y bases orgánicas e inorgánicas, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos monoácidos, fosfatos diácidos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible, por ejemplo por tratamiento de la base

libre con un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, etcétera, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, etcétera. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias, y terciarias, y aminas cíclicas tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio,

potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En modalidades preferidas, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y a las sales de sulfato, clorhidrato, fumarato, tartrato, fosfato, ácido metanosulfónico (mesilato), ácido bencenosulfónico (besilato) y ácido p-toluenosulfónico (tosilato) de los mismos.

La invención también se refiere a métodos de tratamiento que usan profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de su administración a un sujeto, se convierte en el compuesto *in vivo* por medio de un proceso químico o fisiológico, tal como solvólisis o corte enzimático, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, al llegar un profármaco al pH fisiológico se convierte al compuesto de fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es inocuo, biológicamente tolerable, o no resulta de otra manera biológicamente inadecuado para su administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados adecuados de profármaco se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los profármacos ejemplares incluyen los compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más residuos de aminoácido (por ejemplo dos, tres o cuatro), unidos covalentemente por medio de un enlace de amida o éster con un grupo amino, o hidroxi o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de residuos de

aminoácido incluyen los veinte aminoácidos naturales, designados comúnmente por símbolos de tres letras, así como también 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, modificando los grupos carboxilo libres de las estructuras de fórmula (I) a amidas, o ésteres de alquilo. Las amidas ejemplares incluyen las derivadas de amoniaco, alquil(C_{1-6})aminas primarias y di-alquil(C_{1-6})aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen porciones de anillos heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Las amidas preferidas derivan de amoniaco, alquil(C_{1-3})aminas primarias, y di-alquil(C_{1-2}) aminas. Los ésteres ejemplares de la invención incluyen ésteres de alquilo de C_{1-7}, cicloalquilo de C_{5-7}, fenilo y fenil-alquilo de C_{1-6}. Los ésteres preferidos incluyen ésteres de metilo. Los profármacos también se pueden preparar modificando los grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos como los que se describen en *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, *19*, 115. Los derivados de carbamato de grupos hidroxi y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de los grupos hidroxi también pueden producir profármacos. También es útil la modificación de los grupos hidroxi a éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en

donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales éster, amino o ácido carboxílico, o en donde el grupo alquilo es un éster de aminoácido como se describe arriba, para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar como se describe en *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 10. Las aminas libres también se pueden modificar a amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas porciones de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen grupos funcionales éter, amino y ácido carboxílico.

También se pueden usar en los métodos de la invención los metabolitos farmacéuticamente activos. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo del cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o su sal. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden evaluar usando las técnicas rutinarias conocidas o disponibles. Véase por ejemplo Bertolini y otros, *J. Med. Chem.* 1997, *40*, 2011-2016; Shan y otros, *J. Pharm. Sci.* 1997, *86 (7)*, 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, *34*, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, *13*, 224-331; Bundgaard, "Design of Prodrugs" (Elsevier Press, 1985); y Larsen, "Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development" (Krogsgaard-Larsen y otros, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente aceptables (colectivamente,

"agentes"), son útiles como moduladores de TRPV1 en los métodos de la invención. Los agentes se pueden usar en los métodos de la invención para el tratamiento o prevención de condiciones médicas, enfermedades, o trastornos mediados por la modulación de TRPV1, como los que se describen en la presente. Los síntomas o estados patológicos están incluidos dentro del alcance de las "condiciones médicas, trastornos, o enfermedades".

Por consiguiente, la invención se refiere a métodos de uso de los agentes farmacéuticos aquí descritos para tratar sujetos que padecen una enfermedad, trastorno o condición mediada por la actividad de TRPV1, o diagnosticados con la misma, tales como: i) dolor (dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático); ii) comezón o varios trastornos inflamatorios; iii) trastornos del oído interno; iv) fiebre y otros trastornos de termorregulación; v) disfunción traqueobronquial y diafragmática; vi) trastornos del tracto gastrointestinal y urinario; y vii) trastornos asociados con disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC.

En una modalidad preferida se administra un agente de la presente invención para tratar el dolor. El dolor puede estar asociado con varias enfermedades, trastornos o condiciones, y pueden incluir varias etiologías. Los tipos ejemplares de dolor tratable con un agente modulador de TRPV1 de acuerdo con la invención, incluyen el dolor originado o causado por: osteoartritis, trastornos del manguito de los rotadores, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis inflamatoria), fibromialgía, migraña y cefalea (por ejemplo cefalea de racimo, cefalea de sinusal o cefalea tensional;

véase Goadsby *Curr. Pain Headache Reports* 2004, 8, 393), sinusitis, mucositis oral, dolor dental, trauma dental, extracciones dentales, infecciones dentales, quemaduras, quemaduras solares, dermatitis, soriasis, eczema, picadura o mordedura de insecto, dolor de quemadura (Bolkskei y otros, *Pain* 2005, en impresión), trastornos musculoesqueléticos, fracturas de hueso, esguinces ligamentosos, fascitis plantar, costocondritis, tendonitis, bursitis, codo de tenista, codo de pitcher, tendonitis patelar, lesión de esfuerzo repetitivo, síndrome miofacial, torcedura muscular, miositis, trastorno de la articulación temporomandibular, amputación, lumbalgia, lesión de la médula espinal, dolor del cuello, lesión de latigazo, espasmos de la vejiga, trastornos del tracto GI, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, cólico uretral, cólico renal, faringitis, aftas, estomatitis, otitis externa, otitis media (Chan y otros, *Lancet* 2003, 361, 385), síndrome de boca ardiente, mucositis, dolor esofágico, espasmos esofágicos, trastornos abdominales, enfermedad de reflujo gastroesofágico, pancreatitis, enteritis, trastorno de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, distensión del colon, constricción abdominal, diverticulosis, diverticulitis, gas intestinal, hemorroides, fisuras anales, trastornos anorrectales, prostatitis, epiridimitis, dolor testicular, proctitis, dolor rectal, colecistitis, parto, endometriosis, cólicos menstruales, dolor pélvico, vulvodinia, vaginitis, infecciones orolabiales y genitales (por ejemplo, herpes simple), pleuresía, pericarditis, dolor de pecho no cardiaco, contusiones, abrasiones, incisión en la piel (Honore, P. y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 410-21), dolor

postoperatorio, neuropatía periférica, neuropatía central, neuropatía diabética, neuralgia herpética aguda, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, dolor facial atípico, radiculopatía, neuropatía asociada con el VIH, daño físico de nervio, causalgia, distrofia simpática refleja, ciática, radiculopatía cervical, torácica o lumbar, plexopatía braquial, plexopatía lumbar, trastornos neurodegenerativos, neuralgia occipital, neuralgia intercostal, neuralgia supraorbital, neuralgia inguinal, meralgia parestética, neuralgia genitofemoral, síndrome del túnel del carpo, neuroma de Morton, síndrome postmastectomía, síndrome postoracotomía, síndrome postpoliomielitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Raynaud, espasmo de la arteria coronaria (angina de Printzmetal o variante), hiperalgesia visceral (Pomonis, J.D. y otros *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M. y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62), dolor talámico, cáncer (por ejemplo, dolor causado por cáncer, por tratamiento del cáncer con radiación o quimioterapia, o por lesiones de nervio o hueso asociadas con cáncer (véase Menendez, L. y otros, *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H. y otros, *Pain* 2005, 117, 19-29), o dolor por destrucción de hueso (véase Ghilardi, J.R. y otros, *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31)), infección o enfermedad metabólica. Además, los compuestos se pueden usar para tratar indicaciones de dolor tales como dolor visceral, dolor ocular, dolor térmico, dolor dental, dolor inducido por capsaicina (así como también otros síntomas inducidos por capsaicina, tales como tos, lagrimeo y broncoespasmo).

En otra modalidad preferida, los agentes se administran para

tratar: la comezón, que se puede originar de varias fuentes tales como trastornos dermatológicos o inflamatorios; o trastornos inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en: trastornos renales o hepatobiliares, trastornos inmunológicos, reacciones a los medicamentos y condiciones desconocidas/idiopáticas. Los trastornos inflamatorios tratables con un agente de la invención incluyen por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (Geppetti, P. y otros, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y. y otros, *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. y otros, *Neurogastroenterol. Motil.*, 2004, 16, 811), osteoartritis (Szabo, A. y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119), soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, miastenia grave, esclerosis múltiple, esclerodermia, glomerulonefritis, pancreatitis, hepatitis inflamatoria, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, uveítis, y manifestaciones cardiovasculares de inflamación que incluyen aterosclerosis, miocarditis, pericarditis y vasculitis.

En otra modalidad preferida, los trastornos del oído interno se tratan con un agente de la invención. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, hiperacusia, tinito, hipersensibilidad vestibular y vértigo episódico.

En otra modalidad preferida, las disfunciones traqueobronquiales y diafragmáticas que se tratan con un agente de la invención incluyen por ejemplo asma y respuestas inmunes relacionadas con alergía (Agopian, N. y otros, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopian, N. y otros, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35), tos (por ejemplo tos

aguda o crónica, o tos causada por la irritación de la enfermedad de reflujo gastroesofágico; véase, Lalloo, U.G. y otros, *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7), broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, e hipo (singulto).

En otra modalidad preferida, los trastornos del tracto gastrointestinal y urinario que se tratan con un agente de la invención son por ejemplo hiperactividad de la vejiga, hiperalgesia inflamatoria, hiperreflexia visceral de la vejiga urinaria, cistitis hemorrágica (Dinis, P. y otros, *J. Neurosci.* 2004, 24, 11253-11263), cistitis intersticial (Sculptoreanu, A. y otros, *Neurosci. Lett.* 2005, 381, 42-46), enfermedad inflamatoria de la próstata, prostatitis (Sanchez, M. y otros, *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 515, 20-27), náusea, vómito, cólicos intestinales, inflamación intestinal, espasmos de la vejiga, urgencia urinaria, urgencia de defecación e incontinencia urinaria.

En otra modalidad preferida, los trastornos asociados con una disminución del flujo sanguíneo al SNC o hipoxia del SNC se tratan con un agente de la invención. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, trauma de la cabeza, lesión espinal, ataque tromboembólico o hemorrágico, ataques isquémicos transitorios, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, paro cardiaco, estado epiléptico, asfixia prenatal, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Huntington.

En otras modalidades, los agentes se administran para tratar otras enfermedades, trastornos o condiciones mediadas por la actividad de TRPV1, tales como: ansiedad; trastornos de aprendizaje o memoria;

trastornos relacionados con el ojo (tales como glaucoma, pérdida de la visión, aumento de la presión intraocular, y conjuntivitis); calvicie (por ejemplo, mediante estimulación del crecimiento del pelo); diabetes (que incluye diabetes resistente a la insulina o condiciones diabéticas mediadas por sensibilidad o secreción de insulina); obesidad (por ejemplo mediante supresión del apetito); dispepsia, cólico biliar; cólico renal; síndrome doloroso de la vejiga; esófago inflamado; enfermedad de las vías respiratorias superiores; incontinencia urinaria; cistitis aguda; y envenenamientos (tales como picaduras o mordeduras de animales marinos, serpientes o insectos, incluyendo aguamalas, arañas o rayas).

En modalidades especialmente preferidas de los métodos terapéuticos de la invención, se administran cantidades efectivas de los moduladores de TRPV1 de la presente invención para tratar el dolor, comezón, tos, asma o enfermedad inflamatoria del intestino.

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa aquí, se refiere a la administración de un agente o composición de la invención a un sujeto, con la finalidad de realizar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad de TRPV1. El tratamiento incluye revertir, aliviar, mejorar, inhibir el avance, disminuir la severidad, o prevenir una enfermedad, trastorno o condición, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o condición mediada por la modulación de la actividad de TRPV1. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero en necesidad de dicho tratamiento, tal como un humano. Los "moduladores" incluyen tanto inhibidores como

activadores, en donde "inhibidores" se refiere a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, anulan o regulan negativamente la expresión o actividad de TRPV1, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, o regulan positivamente la expresión o actividad de TRPV1.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una cantidad efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que padece una enfermedad, trastorno o condición, o al que se le diagnostica la misma. Una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para producir en general el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en los pacientes en necesidad de dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o condición designada. Las cantidades o dosis efectivas de los agentes de la presente invención pueden ser determinadas mediante los métodos rutinarios, tales como modelación, estudios de escalación de dosis, o pruebas clínicas, y tomando en consideración los factores habituales, por ejemplo el modo o vía de administración o suministro de fármaco, la farmacocinética del agente, la severidad y curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa y actual del sujeto, el estado de salud del sujeto y su respuesta a los fármacos, y el criterio del médico a cargo. Una dosis ejemplar está en la escala de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 200 mg de agente por kilogramo de peso corporal del sujeto por día, de preferencia aproximadamente de 0.05 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, o aproximadamente de 1 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, o aproximadamente de 0.1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, en una sola

dosis o en dosis unitarias divididas (por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día). Para un humano de 70 kg, una escala ilustrativa de dosificación adecuada es de aproximadamente 0.05 g/día a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0.2 g/día a aproximadamente 2.5 g/día. Una vez que ha ocurrido el mejoramiento de la enfermedad, trastorno o condición del paciente, la dosis se puede ajustar para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas a una cantidad con la que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Desde luego, si los síntomas han cedido hasta un grado adecuado, el tratamiento se puede detener. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente en una base prolongada después de alguna recurrencia de los síntomas.

Además, los agentes de la invención se pueden usar en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los compuestos adicionales se pueden coadministrar separadamente con un agente de fórmula (I), o incluirse con dicho agente como un ingrediente activo adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una modalidad ejemplar, los compuestos activos adicionales son aquellos conocidos o que se descubran como eficaces en el tratamiento de las condiciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de TRPV1, tales como otro modulador de TRPV1 o un compuesto activo contra otro blanco asociado con la condición, trastorno o enfermedad

particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia o aumenta la eficacia de un agente de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente de acuerdo con la invención. En una modalidad ilustrativa, una composición de acuerdo con la invención puede contener uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de: opioides, AINE's (por ejemplo, ibuprofeno, inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), y naproxeno) gabapentina, pregabalina, tramadol, paracetamol, y aspirina.

Los agentes de la invención se usan solos o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es inocua, biológicamente tolerable, y que no es en modo alguno biológicamente inadecuada para su administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte que se agrega a una composición farmacéutica o que se usa de otra manera como un vehículo o diluente para facilitar la administración de un agente farmacéutico, y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Se pueden preparar formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más dosis unitarias de los agentes farmacéuticos, usando los excipientes farmacéuticos adecuados y las técnicas de combinación conocidas o que estén disponibles para el experto en la materia. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención por medio de una vía de suministro adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, rectal, tópica, u ocular, o por medio de inhalación.

La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, obleas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

Para administración oral, los compuestos de la invención se pueden proveer en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes se pueden formular para producir una dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por día, o de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg por día, o de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por día.

Las tabletas orales pueden incluir el agente y cualquier otro ingrediente activo, mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes

saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, etcétera. Los excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua, etcétera. Agentes desintegrantes ejemplares son el almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina y ácido algínico. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Se desea, las tabletas se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cáspulas de gelatina dura, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite como aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono- y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o se pueden liofilizar o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarse. Tales composiciones líquidas pueden

contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, etcétera); vehículos no acuosos, por ejemplo aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua; conservadores (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico); agentes de mojado tales como lecitina; y si se desea agentes saborizantes o colorantes.

Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye la vía intravenosa, intramuscular, intraperitonial o subcutánea, los agentes de la invención se pueden proveer en soluciones o suspensiones acuosas estériles, que se pueden hacer amortiguadoras al pH e isotonicidad adecuados, o en un aceite aceptable para uso parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Estas formas se pueden presentar en dosis unitarias tales como ampolletas o dispositivos inyectables desechables, en formas de dosis múltiples tales como frascos, de los cuales se puede retirar la dosis adecuada, o en forma de un sólido o preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis para infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 µg/kg/min a aproximadamente 1000 µg/kg/minuto del agente, mezclado con un vehículo farmacéutico, durante un periodo que varía

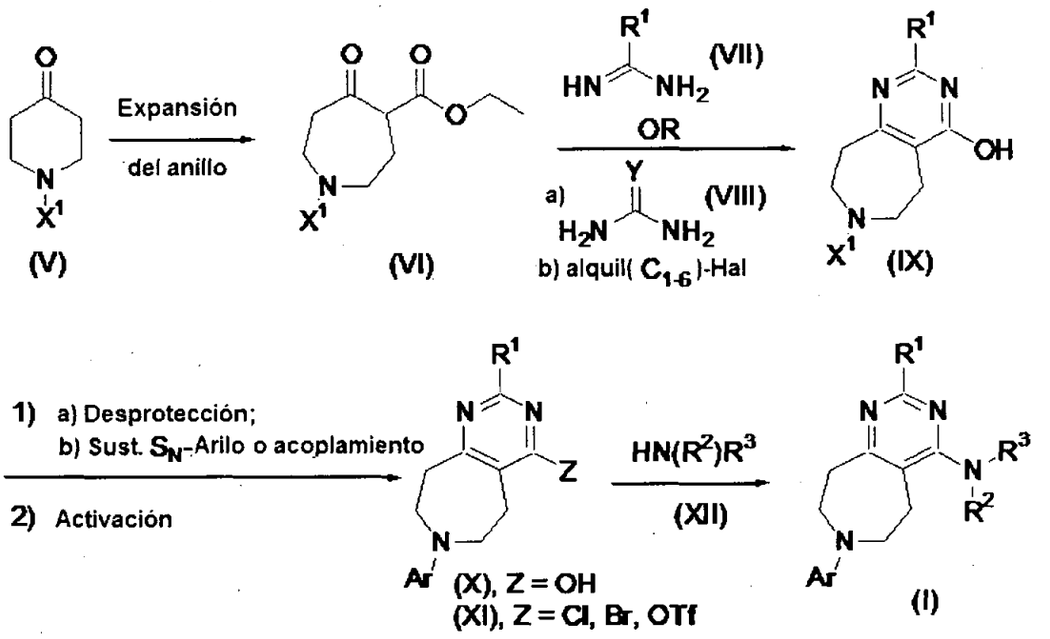
de varios minutos a varios días.

Para administración tópica, los agentes se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de fármaco con respecto al vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para suministro transdérmico.

Alternativamente, los agentes se pueden administrar en los métodos de esta invención por inhalación, a través de la vía nasal u oral, por ejemplo en una formulación para atomización que también contiene un vehículo adecuado.

Los agentes preferidos útiles en los métodos de la invención se describirán a continuación haciendo referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y los ejemplos específicos que le siguen. Los técnicos reconocerán que para obtener los diversos compuestos de la presente se pueden seleccionar adecuadamente los materiales iniciales, de tal manera de obtener los sustituyentes finales deseados por medio del esquema de reacción, con o sin protección según sea apropiado, para dar el producto deseado. Alternativamente, en lugar del sustituyente finalmente deseado, puede ser necesario o deseable utilizar un grupo adecuado que pueda ser llevado a través de la reacción y después reemplazar este grupo, según resulte apropiado, con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otra manera, las variables son como se define arriba con respecto a la fórmula (I).

ESQUEMA A



Haciendo referencia general al esquema A, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de los β-cetoésteres (VI), en donde X^1 es un grupo protector de amino adecuado, tal como un grupo bencilo o carbamato. Las piperidonas protegidas (V) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos. Los grupos protectores preferidos para aminas incluyen los grupos carbamato de ter-butilo (Boc) o bencilo. Los β-cetoésteres (VI), se pueden preparar de acuerdo con las técnicas generales conocidas. Por ejemplo, se puede tener acceso a los β-cetoésteres (VI) partiendo de las piperidonas (V), mediante expansión del anillo de las piperidonas (V) con diazoacetato de etilo en presencia de un ácido de Lewis, tal como BF3•OEt, en un disolvente adecuado como Et_2O o CH_2Cl_2, o una mezcla de los mismos, a temperaturas que varían de

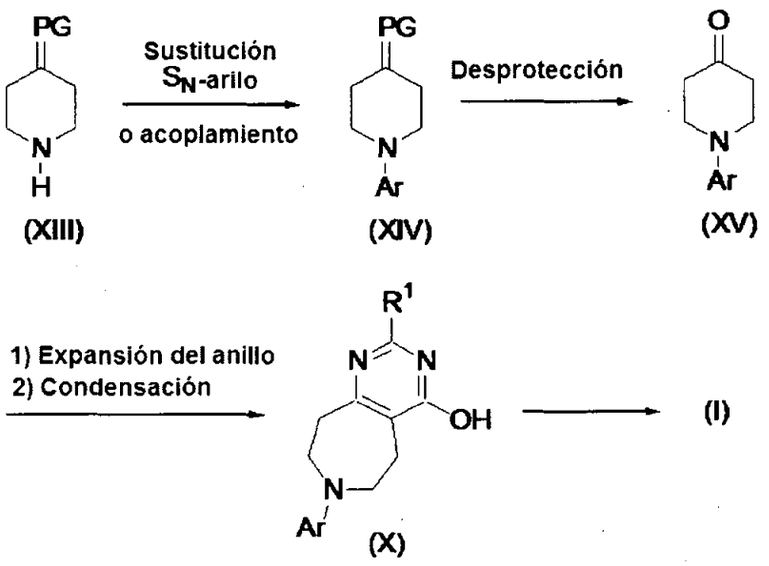
aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente (t.a.). Los β-cetoésteres (VI) se pueden hacer reaccionar con amidinas o carboximidamidas (VII), o con ureas o tioureas (VIII), por ejemplo en presencia de NaOEt o KOtBu, en un disolvente como EtOH o tBuOH o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, para formar las hidroxipirimidinas (IX). Cuando la condensación se hace con una urea o tiourea, la alquilación *in situ* con un cloruro o bromuro de alquilo provee las pirimidinas (IX) en donde R^1 es -S-alquilo de C_{1-6} u –O-alquilo de C_{1-6}. El grupo protector X^1 se puede remover usando los métodos conocidos. Por ejemplo, un grupo Boc puede ser removido con un ácido como TFA o HCl, en un disolvente como Et_2O, dioxano, EtOH, o MeOH, o una mezcla de los mismos, para formar las aminas (IX) en donde X^1 = –H. Cuando se obtiene una sal de ácido, la base libre correspondiente se puede obtener mediante los métodos generales adecuados conocidos. Preferiblemente, la base libre se obtiene por filtración de la sal a través de un carbonato enlazado a resina, usando un disolvente alcohólico, preferiblemente MeOH. Cuando X^1 es un grupo bencilo, el grupo puede ser removido de acuerdo con los métodos estándares, tales como hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio como Pd/C o $Pd(OH)_2/C$, en un disolvente como EtOH. Las hidroxipirimidinas (IX) en donde X^1 es –H se pueden convertir entonces a las aminas (X) usando métodos conocidos tales como sustitución S_N-arilo o acoplamientos cruzados mediados por paladio. La sustitución S_N-arilo se puede realizar por tratamiento de las

hidroxipirimidinas (XI) en donde X^1 es –H con Ar-HAL (en donde HAL es halógeno), tal como 2-cloro-3-trifluorometil-piridina, en presencia de una base como K_2CO_3, en un disolvente polar como DMSO, a temperaturas entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Los acoplamientos cruzados mediados por paladio se hacen haciendo reaccionar Ar-HAL en presencia de un catalizador de paladio. Preferiblemente, las hidroxipirimidinas (IX), en donde X^1 es –H, se tratan con Et_3N o $(iPr)_2NEt$, en disolventes adecuados como n-BuOH, tBuOH, alcohol t-amílico, DMF, DMSO, DME, o NMP, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C. Después, las pirimidinas (X) se pueden activar para usarse en reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio o reacciones de S_N2 mediante los procedimientos generales conocidos. Por ejemplo, el tratamiento con $POCl_3$, PCl_3, PBr_3, o $POBr_3$ produce las halopirimidinas correspondientes (XI) en donde Z es cloruro o bromuro. El tratamiento de las pirimidinas (X) con trifluorometano-anhídrido sulfónico o N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) en DCE, CH_2Cl_2, o THF, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base como piridina, Et_3N, $(iPr)_2NEt$, o KOtBu, provee los triflatos (XI) en donde Z es $-OSO_2CF_3$. En una modalidad preferida, las pirimidinas (X) se tratan con $POCl_3$ en CH_3CN a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C.

La sustitución de las pirimidinas (XI) con aminas $HN(R^2)R^3$ para producir los compuestos de fórmula (I) se puede realizar mediante varios

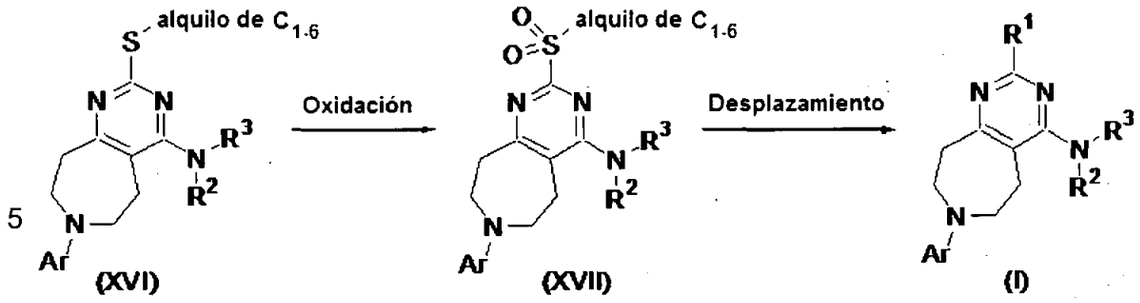
métodos adecuados que son del dominio de los técnicos. Cuando Z es Cl, la sustitución puede implicar calentamiento de cloropirimidinas (IX) con aminas adecuadas (XII), en disolventes alcohólicos como MeOH, EtOH, tBuOH, n-BuOH o t-amil-OH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de cerca de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, el disolvente es n-BuOH y la temperatura es de aproximadamente 130 °C. Alternativamente, las cloropirimidinas (XI) se pueden hacer reaccionar con las aminas (XII) en presencia de un catalizador ácido, preferiblemente ácido p-toluenosulfónico o TFA, en tolueno o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C, para dar los compuestos de fórmula (I). El acoplamiento de los halogenuros o triflatos (XI) con las aminas (XII), en presencia de un catalizador como $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, o $PdCl_2(Po\text{-}tol_3)_2$, en un disolvente como THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME, o tolueno, o mezclas de los mismos, en presencia de una base como NaOtBu, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, o K_3PO_4, con o sin un aditivo tal como 2-(diciclohexilfosfanil)bifenil (DCPB), también produce las pirimidinas (I). En una modalidad preferida, el acoplamiento se realiza en presencia de catalizador de $Pd(OAc)_2$, DCPB, y NaOtBu en tolueno, a temperaturas de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C, en un reactor de microondas.

ESQUEMA B



Haciendo referencia al esquema B, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante una ruta general alternativa. Las piperidonas protegidas (XV), tales como 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (en donde PG es $-O-(CH_2)_2-O-$), se pueden convertir en las arilaminas (XIV) por medio de sustitución S_N-arilo o acoplamientos cruzados mediados por paladio como se describe en el esquema A. La remoción del grupo protector usando los procedimientos generales conocidos, tal como HCl concentrado, da las cetonas (XV). Las cetonas (XV) se pueden procesar para obtener los compuestos de fórmula (I) generalmente de acuerdo con la expansión de anillo, condensación, activación y desplazamientos, descritos en el esquema A.

ESQUEMA C



Haciendo referencia al esquema C, los tioéteres (XVI) obtenidos como se describe en el esquema A, se pueden oxidar usando los métodos generalmente conocidos, para dar las sulfonas (XVII). El desplazamiento del sustituyente sulfona se obtiene por reacción con alcoholes HO-alquilo de C_{1-6} o aminas $HN(R^a)R^b$ en disolventes tales como MeOH, EtOH, n-BuOH, THF, DMF, DMSO, o tolueno, o una mezcla de los mismos, con o sin la presencia de una base adecuada como NaOMe, NaOEt, KOtBu, NaH, Et_3N, $(iPr)_2EtN$, o piridina, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, el desplazamiento con las aminas $HN(R^a)R^b$ se realiza por calentamiento con las sulfonas (XVII) en tolueno, en un tubo sellado, a 110 °C.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir a sus sales correspondientes usando los métodos conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, las aminas de fórmula (I) se pueden tratar con ácido trifluroacético, HCl, ácido cítrico, H_2SO_4, ácido metanosulfónico (MsOH), ácido bencenosulfónico, o ácido p-toluenosulfónico (TsOH), en un disolvente como

Et_2O, EtOAc, CH_2Cl_2, THF, o MeOH, o una mezcla de los mismos, para proveer las formas de sal correspondientes.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriormente descritos se pueden obtener como enantiómeros individuales, diasterómeros o regioisómeros, o como mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros, diasterómeros o regioisómeros. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diasteroméricas, los isómeros se pueden separar usando los métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización. Cuando se obtienen mezclas racémicas (1:1) y no racémicas (no 1:1) de los enantiómeros, los enantiómeros individuales se pueden aislar usando los métodos de separación convencionales conocidos. Los métodos de separación particularmente útiles pueden incluir cromatografía quiral, recristalización, formación de sal diastereomérica, o modificación en aductos diasteroméricos, seguido por separación.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar más los aspectos de la invención y varias modalidades preferidas.

EJEMPLOS

Química

Para obtener los datos de caracterización que se describen más abajo en los ejemplos, se siguieron los siguientes protocolos analíticos, a menos que se indique de otra manera.

Los espectros de RMN se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de RMN de ^1H (^1H RMN) es: desplazamiento químico en ppm con respecto a la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento *J* en Hz, integración).

Los espectros de masa se obtuvieron en un MSD Agilent serie 1100 usando ionización de electroaspersión (ESI) en modo positivo o negativo, según se indique. La masa calculada corresponde a la masa exacta.

Se realizó cromatografía de capa delgada usando placas de gel de sílice precubiertas silica gel 60 F_{254} 2.5 cm x 7.5 cm, 250 µm, o 5.0 cm x 10.0 cm, 250 µm, de Merck. Se realizó cromatografía preparativa de capa delgada usando placas de gel de sílice precubiertas silica gel 60 F_{254} 20 cm x 20 cm, 0.5 mm, de EM Science, con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

La purificación en fase normal se hizo típicamente por cromatografía en columna de vaporización instantánea (FCC) de fase normal, con columnas de gel de sílice RediSep®, usando EtOAc/hexano como eluente, a menos que se especifique de otra manera.

Se realizó cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) de fase inversa bajo las siguientes condiciones: instrumento, Shimadzu; columna Fenomenex Gemini 5 µm C18 (150 x 21.2 mm) o Waters Xterra RP18 OBD 5 µm (100 x 30 mm); gradiente, agua (0.05% TFA) /CH_3CN (0.05%

TFA), 95:5 a 0:100; velocidad de flujo, 30 mL/min; detección UV a λ = 254 nm.

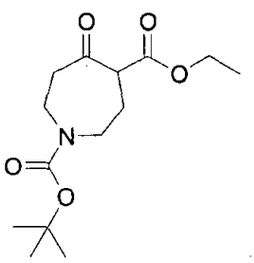
Las reacciones en microondas se efectuaron en un microondas CEM Discover® o en un Biotage Initiator™ a las temperaturas especificadas.

Cuando se "concentraron" las soluciones, se concentraron usando un evaporador rotativo bajo presión reducida. A menos que se especifique de otra manera, las soluciones de reacción se agitaron a temperatura ambiente (t.a.) bajo una atmósfera de $N_{2(g)}$.

Las sales clorhidrato se obtuvieron por tratamiento de las bases libres correspondientes con HCl (4N en dioxano), a t.a. Las mezclas se concentraron para obtener la sal de HCl, o el sólido resultante se aisló por filtración.

Las sales de ácido trifluroacético se obtuvieron por purificación del producto de reacción crudo por medio de HPLC preparativa de fase inversa.

Intermediario A: Ester 1-ter-butílico éster 4-etílico del ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico

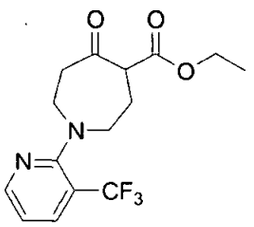


A una solución a 0 °C de 1-BOC-4-piperidona (20 g, 0.10 mol) en

Et_2O (200 mL), se le agregó $BF_3 \cdot Et_2O$ (14 mL, 0.11 mol), seguido por la adición a gotas de diazoacetato de etilo (13.7 mL, 0.11 mol) durante 1 hora. Después de terminarse la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con solución acuosa de Na_2CO_3 al 30% y agua a 0 °C, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación del residuo (FCC) produjo el compuesto del título (25.6 g, 98%).

^1H RMN ($CDCl_3$): 4.25-2.03 (m, 11H), 1.47-1.45 (d, J = 7.8 Hz, 9H), 1.31-1.24 (m, 3H).

Intermediario B: Ester etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepan-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de forma análoga al intermediario A, a partir de 3'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona (véase la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2005/080095), usando CH_2Cl_2 en lugar de Et_2O, y con un tiempo de reacción de 12 horas, a temperatura ambiente.

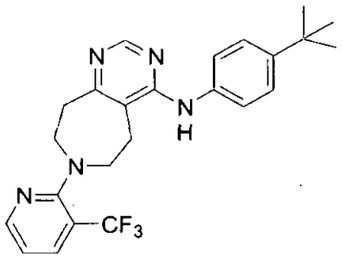
MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{17}F_3N_2O_3$, 330.12; m/z encontrada, 331.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (mezcla de las formas enol y ceto; $CDCl_3$): 12.75 (s,

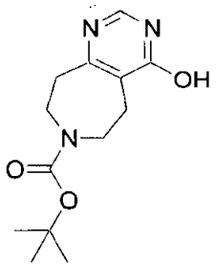
1.4H), 8.44-8.41 (m, 1.0H), 8.40-8.38 (m, 1.4H), 7.90-7.83 (m, 2.5H), 7.04-6.99 (m, 1.0H), 6.97-6.92 (m, 1.5H), 4.26-4.19 (m, 5.6H), 3.77-3.65 (m, 3.1H), 3.51-3.45 (m, 4.4H), 3.39-3.33 (m, 4.2H), 3.02-2.94 (m, 1.0H), 2.83-2.75 (m, 4.1H), 2.70-2.66 (m, 3.1H), 2.34-2.15 (m, 2.0H), 1.36-1.23 (m, 8.9H).

EJEMPLO 1

(4-ter-Butil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-]-amina



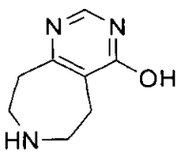
Paso A: Ester ter-butílico del ácido 4-hidroxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico



A una solución del éster 1-ter-butílico éster 4-etílico del ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico (8.8 g, 30.8 mmol) en EtOH (308 mL), se le agregó NaOEt (21% en EtOH; 38 mL), seguido por acetato de formamidina

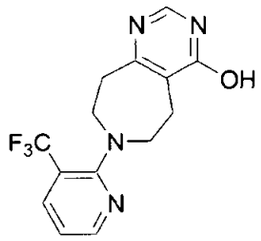
(4.8 g, 45.9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró, destilando azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en agua y se hizo básica agregando una solución acuosa de NaOH al 50%. La capa acuosa se extrajo con tolueno y después se acidificó a pH= 7 con HOAc (se forma precipitado). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora, se enfrió a 0 °C y se filtró, para dar el compuesto del título (2.5 g, 31%), que se usó sin mayor purificación.

Paso B. 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol



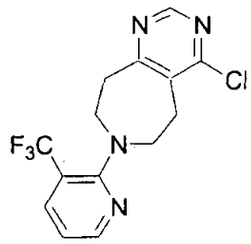
A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico (1.0 g, 3.77 mmol) en CH_2Cl_2 (14 mL), se le agregó HCl 4 M en dioxano (4 mL, 15 mmol). Después de 24 horas, la mezcla se concentró para producir la sal de HCl (923 mg). La sal (200 mg, 1.0 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y se filtró a través de una resina de amina cuaternaria, forma de carbonato (1.0 g), y se concentró para dar el compuesto del título (159 mg, 97%).

Paso C. 7-(3-Trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol



Una solución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (353 mg, 1.76 mmol), 2-fluoro-3-trifluorometil-piridina (582 mg, 3.53 mmol), iPr_2NEt (0.9 mL, 5.28 mmol) y alcohol *t*-amílico (5 mL), se calentó en un horno de microondas a 180 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (185 mg, 34%), que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso D. 4-Cloro-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina



A una solución de 7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (185 mg, 0.60 mmol) en CH_3CN (2 mL), se le agregó $POCl_3$ (0.11 mL, 1.19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente,

se diluyó con EtOAc y se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (65 mg, 33%).

Paso E

A una solución de 4-cloro-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (27 mg, 0.085 mmol) en n-BuOH (1 mL), se le agregó 4-ter-butilanilina (27 µL, 0.17 mmol). Después de 2 horas a 135 °C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó (FCC) para dar el compuesto de título (33 mg, 89%).

MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}F_3N_5$, 441.21; m/z encontrada, 442.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.50 (s, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

Alternativamente, la reacción de este paso se puede hacer en el horno de microondas a 180 °C durante 30 minutos.

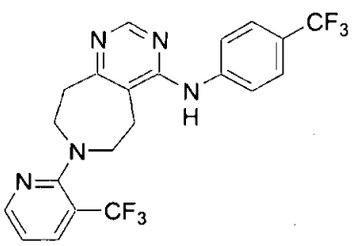
EJEMPLO 1A

Sal clorhidrato de (4-ter-butil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina

Los compuestos de los ejemplos 2-16 que siguen se prepararon usando métodos análogos a los que se describen en el ejemplo 1, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso E.

EJEMPLO 2

(4-Trifluorometil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}F_6N_5$, 453.14; m/z encontrada, 454.1 $[M+H]^+$.

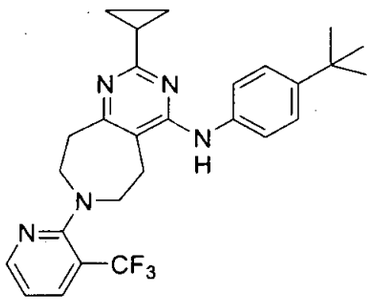
^1H RMN ($CDCl_3$): 8.56 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H).

EJEMPLO 2A

Sal clorhidrato de (4-trifluorometil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina

EJEMPLO 3

(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

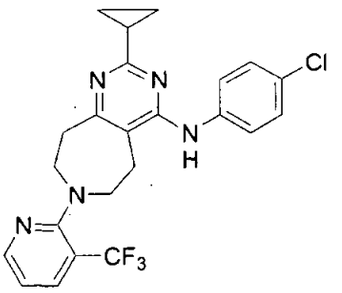


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{30}F_3N_5$, 481.25; m/z encontrada, 482.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H).

EJEMPLO 4

(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

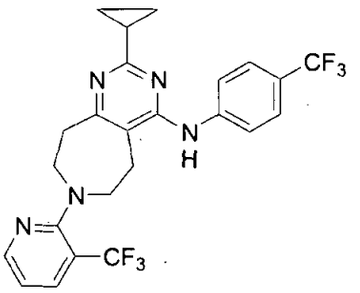


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_3N_5$, 459.14; m/z encontrada, 460.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.35 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H).

EJEMPLO 5

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}F_6N_5$, 493.17; m/z encontrada, 494.1 $[M+H]^+$.

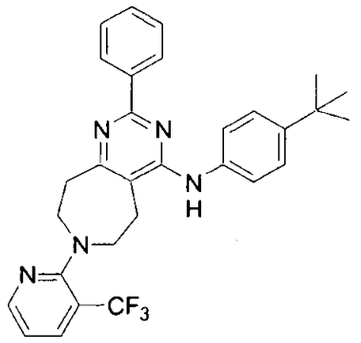
^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.35 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.09-0.95 (m, 4H).

EJEMPLO 5A

Sal clorhidrato de [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

EJEMPLO 6

(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

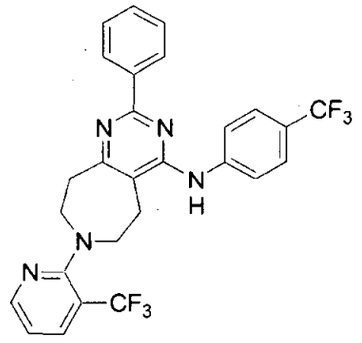


MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{30}F_3N_5$, 517.25; m/z encontrada, 518.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.37 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 5H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).

EJEMPLO 7

[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



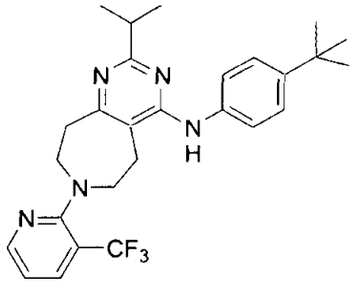
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{21}F_6N_5$, 529.17; m/z

encontrada, 530.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.33 (m, 3H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65-7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 8

(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

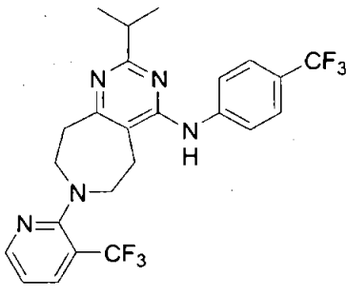


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_5$, 483.26; m/z encontrada, 484.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 12H), 1.30 (s, 3H).

EJEMPLO 9

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5$, 495.19; m/z encontrada, 496.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.86 Hz, 6H).

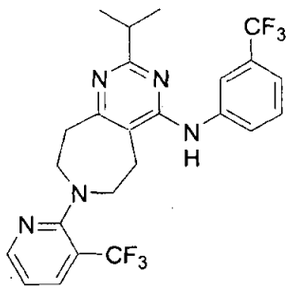
EJEMPLO 9A

Sal clorhidrato de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.45 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 1.7, 7.8 Hz,1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.12 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 10

[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

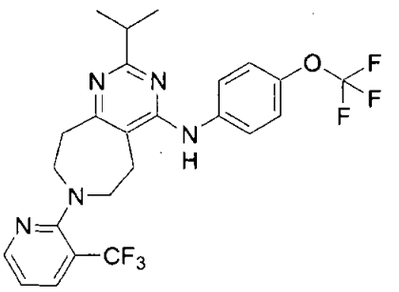


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5$, 495.19; m/z encontrada, 496.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 11

[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

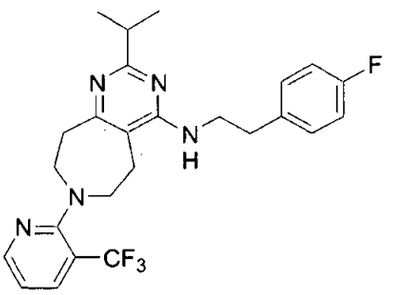


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5O$, 511.18; m/z encontrada, 512.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 12

[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

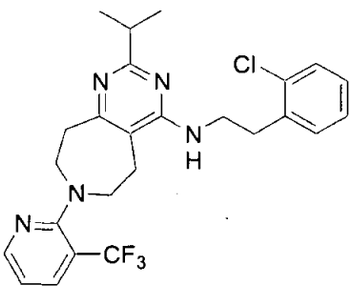


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}F_4N_5$, 473.22; m/z encontrada, 474.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 6H).

EJEMPLO 13

[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

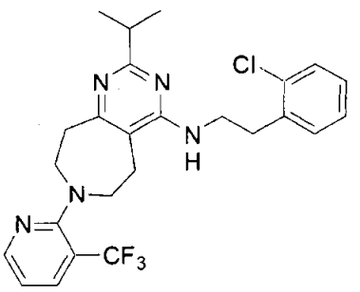


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}ClF_3N_5$, 489.19; m/z encontrada, 490.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 14

(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

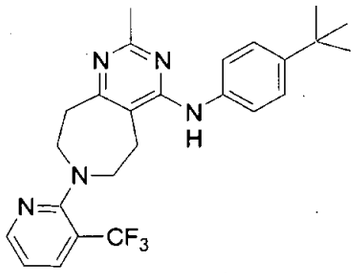


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_5$, 509.14; m/z encontrada, 510.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 15

(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

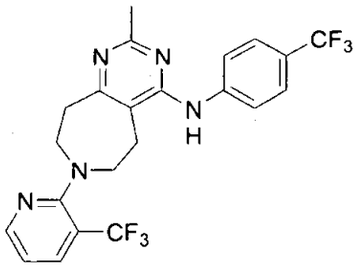


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_3N_5$, 455.23; m/z encontrada, 456.9 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.66-3.59 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

EJEMPLO 16

[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



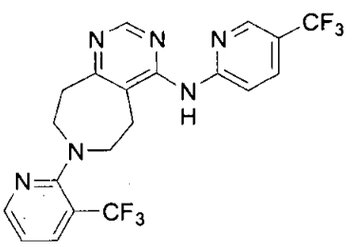
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_6N_5$, 467.15; m/z

encontrada, 468.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

EJEMPLO 17

(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



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al ejemplo 1, con las siguientes modificaciones en el paso E:

Paso E. A una solución de 4-cloro-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (38 mg, 0.12 mmol), 4-trifluorometil-amino-piridina (28 mg, 0.17 mmol) y NaOtBu (16 mg, 0.16 mmol) en tolueno (1.2 mL), en un frasco de microondas, se le agregó una solución de $Pd(OAc)_2$ (0.4 mg, 0.002 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (DCPB) (1.2 mg, 0.004 mmol) en tolueno (1 mL). La reacción se purgó con $N_{2(g)}$ y se calentó en el microondas a 200 °C durante 30 min. La reacción se enfrió, se filtró a través de un tapón de tierra diatomea, y se concentró El residuo se

purificó (FCC) para producir el compuesto del título (35 mg, 66%).

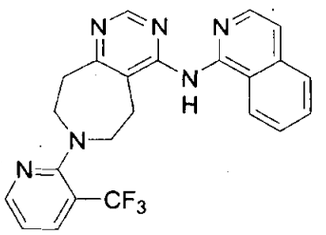
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{16}F_6N_6$, 454.13; m/z encontrada, 453.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.65 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H).

Los compuestos de los ejemplos 18-25 que siguen se prepararon usando métodos análogos al ejemplo 17, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso E.

EJEMPLO 18

Isoquinolin-1-il-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina

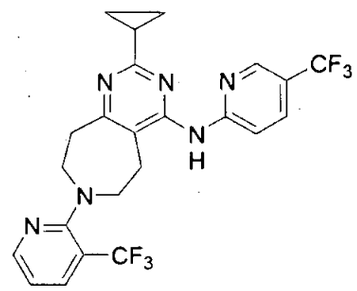


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_3N_6$, 436.16; m/z encontrada, 437.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.64-3.54 (m, 6H), 3.30-3.24 (m, 2H).

EJEMPLO 19

[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

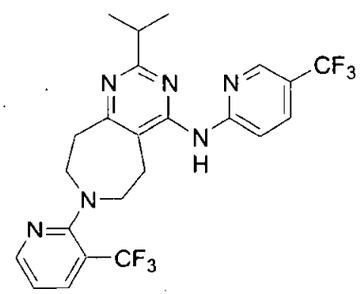


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_6N_6$, 494.17; m/z encontrada, 495.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.54-8.47 (m, 2H), 8.40-8.37 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H).

EJEMPLO 20

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_6N_6$, 496.18; m/z

encontrada, 497.1 $[M+H]^+$.

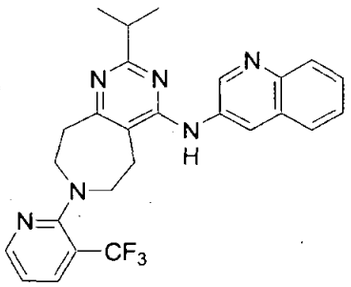
^1H RMN ($CDCl_3$): 8.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 20A

Sal clorhidrato de [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

EJEMPLO 21

[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



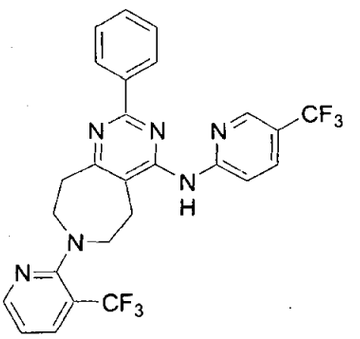
MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_3N_6$, 478.21; m/z encontrada, 479.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.83-7.80

(m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 22

[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

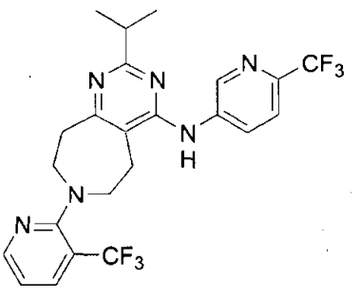


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530.17; m/z encontrada, 531.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 3H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H).

EJEMPLO 23

[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

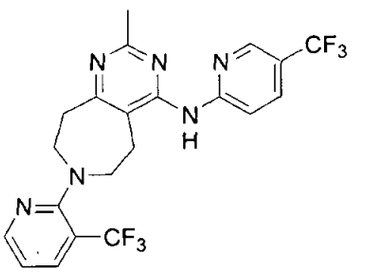


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_6N_6$, 496.18; m/z encontrada, 497.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

EJEMPLO 24

[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

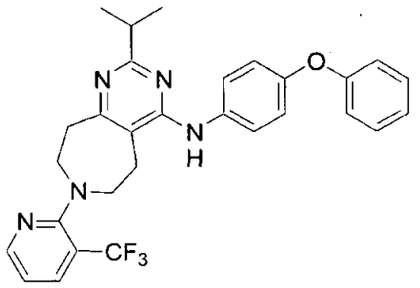


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_6N_6$, 468.15; m/z encontrada, 469.8 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

EJEMPLO 25

[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

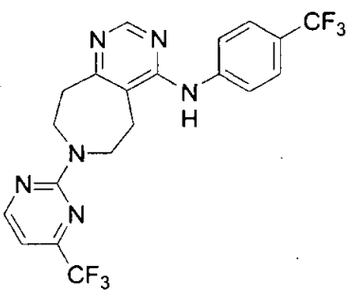


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}F_3N_5O$, 519.22; m/z encontrada, 520.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.39 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 4H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 26

(4-Trifluorometil-fenil)-[7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al ejemplo 1, con las siguientes modificaciones al paso C y usando 4-trifluorometilanilina en el paso E:

Paso C. 7-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]azepin-4-ol. Una solución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (60 mg, 0.30 mmol), 2-cloro-4-tritrifluoropirimidina (36 µL, 0.30 mmol), y Et_3N (0.11 mL, 0.81 mmol) en DMF (1.2 mL), se calentó a 120 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (69 mg, 68%), que se usó sin mayor purificación.

Paso E

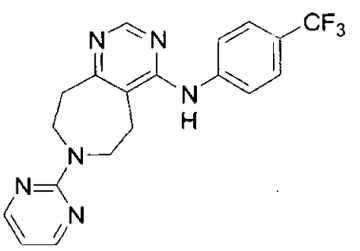
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{16}F_6N_6$, 454.13; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.56 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J

= 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H).

EJEMPLO 27

(7-Pirimidin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina



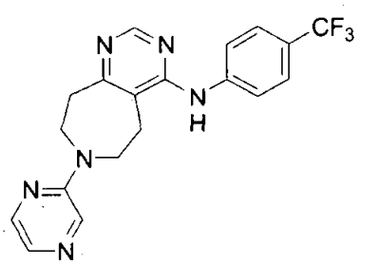
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la metodología descrita en el ejemplo 26, reemplazando con 2-cloropirimidina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}F_3N_6$, 386.15; m/z encontrada, 387.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H).

EJEMPLO 28

(7-Pirazin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina



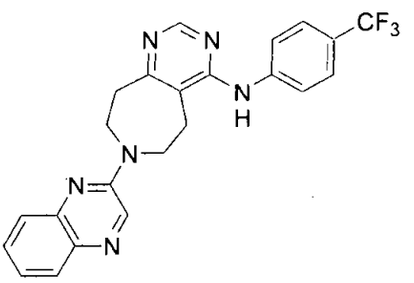
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloropirazina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}F_3N_6$, 386.15; m/z encontrada, 387.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.56 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H).

EJEMPLO 29

(7-Quinoxalin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina



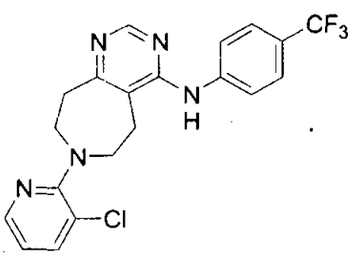
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloroquinoxalina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_3N_6$, 436.16; m/z encontrada, 437.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.58 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 30

[7-(3-Cloro-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina



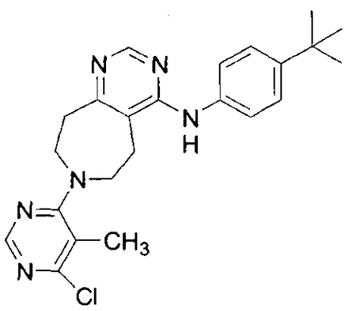
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2,3-dicloropiridina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5$, 419.11; m/z encontrada, 420.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.57 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 3H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.77-3.67 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H).

EJEMPLO 31

(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



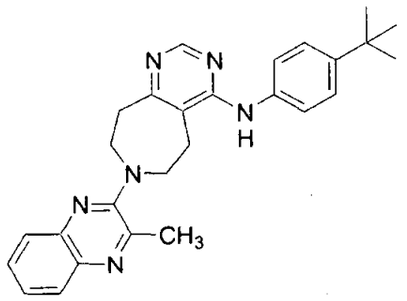
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 4,6-dicloro-5-metilpirimidina en el paso C y con 4-ter-butil-anilina en el paso E.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClN_6$, 422.20; m/z encontrada, 421.2 $[M-H]^-$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 32

(4-ter-Butil-fenil)-[7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina



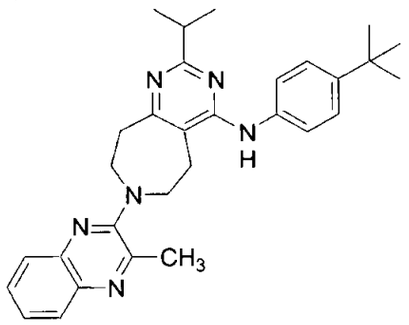
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloro-3-metilquinolina en el paso C y 4-ter-butil-anilina en el paso E.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{27}H_{30}N_6$, 438.25; m/z encontrada, 437.2 $[M-H]^-$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.51 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 33

(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



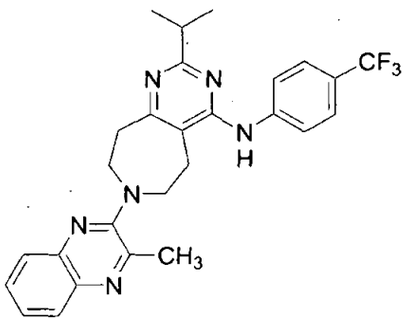
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloro-3-metilquinolina en el paso C y 4-ter-butil-anilina en el paso E.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{30}H_{36}N_6$, 480.3; m/z encontrada, 479.3 $[M-H]^-$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7.89-7.86 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.33-1.32 (m, 12H), 1.31 (s, 3H).

EJEMPLO 34

[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



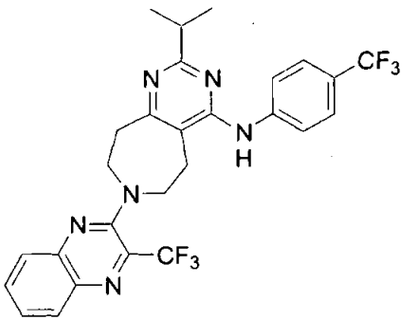
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloro-3-metilquinolina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_3N_6$, 492.22; m/z encontrada, 493.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7.89-7.86 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 6H).

EJEMPLO 35

[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



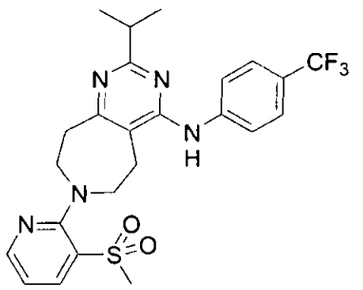
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloro-3-trifluorometilquinolina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{24}F_6N_6$, 546.2; m/z encontrada, 547.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.06-8.03 (m, 1H), 7.88-7.71 (m, 4H), 7.65-7.57 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 3.87-3.77 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 36

[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



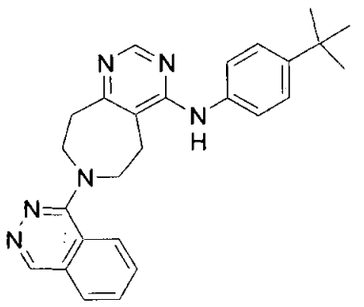
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 26, reemplazando con 2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina en el paso C (véase Ponticello, G.S. y otros, *J. Org. Chem.* 1979, 44(17), 3080-3082).

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_5O_2S$, 505.18; m/z encontrada, 506.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.54-8.51 (m, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 6H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 37

(4-ter-Butil-fenil)-(7-ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]azepin-4-il)-amina



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al ejemplo 1, con las siguientes modificaciones al paso C y usando 4-ter-butil-anilina en el paso E:

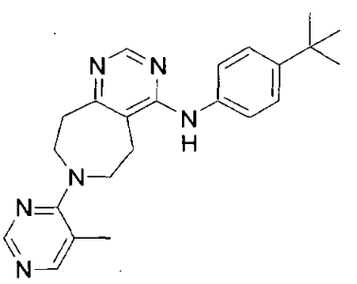
Paso C. 7-Ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]-azepin-4-ol. Una solución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (50 mg, 0.33 mmol), 1,4-dicloroftalazina (55 mg, 0.28 mmol) y Et_3N (0.11 mL, 0.81 mmol) en DMF (5 mL), se calentó a 120 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró, para dar 7-(4-cloro-ftalazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (50 mg, 55%), del cual se trataron 23 mg (0.14 mmol) con formiato de amonio (116 mg, 1.85 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (14 mg, 0.08 mmol) en MeOH/dioxano (1:1; 4 mL). Después de 1 h a 100 °C, la reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de tierra diatomea y se concentró, para dar el compuesto del título, que se llevó al paso D como en el ejemplo 1.

MS (ESI-): masa calculada para $C_{26}H_{28}N_6$, 424.24; m/z encontrada, 423.2 $[M-H]^-$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 9.13 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.48-7.36 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 38

(4-ter-Butil-fenil)-[7-(5-metil-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina



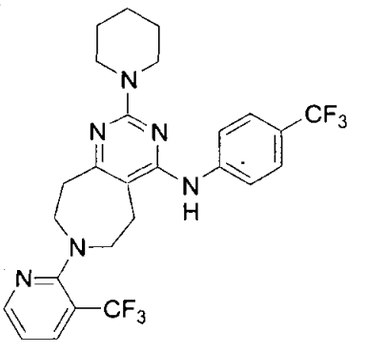
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 37, usando 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina en el paso C.

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{28}N_6$, 388.24; m/z encontrada, 389.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

EJEMPLO 39

[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



Paso A. 2-Piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. A una solución de KOtBu (1.3 g, 5.77 mmol) en tBuOH (32 mL) se le agregó éster metílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepan-4-carboxílico (intermediario B; 1.27 g, 3.85 mmol), seguido por bromhidrato de piperidin-1-carboximidamida (1.2 g, 5.77 mmol). Después de calentar a reflujo durante 24 h, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió in agua y CH_2Cl_2. La capa acuosa se acidificó a pH = 7 con HOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se trituró con Et_2O y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (776.4 g, 51% - combinado, filtrado y aislado por cromatografía).

Paso B. 4-Cloro-2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina. A una solución de 2-piperidin-1-

il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (435 mg, 1.11 mmol) en CH_3CN (9 mL), se le agregó $POCl_3$ (0.41 mL, 4.43 mmol). Después de 1.5 h a 80 °C, la reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc, y se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (160 mg, 35%).

Paso C. [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. A una solución de 4-cloro-2-piperidin-1-il-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (50 mg, 0.12 mmol), 4-trifluorometilanilina (0.02 mL, 0.18 mmol) y NaOtBu (16 mg, 0.17 mmol) en tolueno (1.5 mL), en un frasco de microondas, se le agregó una solución de $Pd(OAc)_2$ (0.4 mg, 0.002 mmol) y DCPB (1.3mg, 0.004 mmol) en tolueno (1 mL). La reacción se purgó con $N_{2(g)}$ y se calentó en el microondas a 200 °C durante 50 min. La reacción se enfrió y se filtró a través de un tapón de tierra diatomea. El filtrado se concentró y el residuo se purificó (FCC) para producir el compuesto del título (48 mg, 89%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6$, 536.21; m/z encontrada, 537.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.89-2.84 (m,

2H), 1.70-1.56 (m, 6H).

EJEMPLO 39A

Sal clorhidrato de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.45 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 7.16 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H).

EJEMPLO 39B

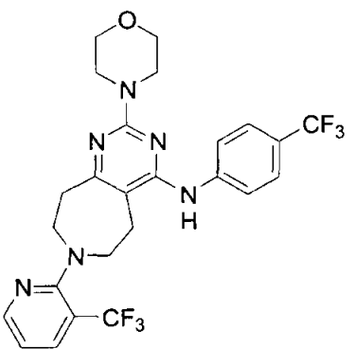
Sal sulfato de [2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.48-8.45 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H).

Los ejemplos 40-45 que siguen se prepararon usando una metodología similar al ejemplo 39, reemplazando adecuadamente las carboximidamidas en el paso A.

EJEMPLO 40

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6O$, 538.19; m/z encontrada, 539.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.80-3.71 (m, 8H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H).

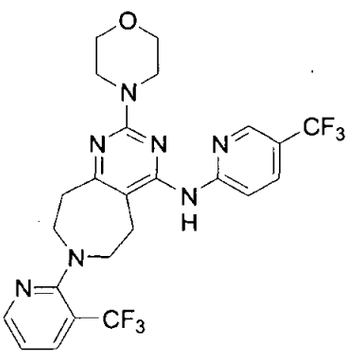
EJEMPLO 40A

Sal clorhidrato de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.49-8.46 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 1.7, 7.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.17 (dd, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.73-3.71 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H).

EJEMPLO 41

[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

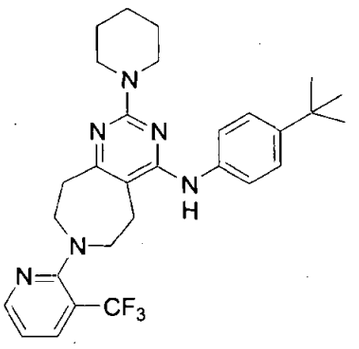


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_7O$, 539.19; m/z encontrada, 540.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.52-8.51 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 8H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H).

EJEMPLO 42

(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

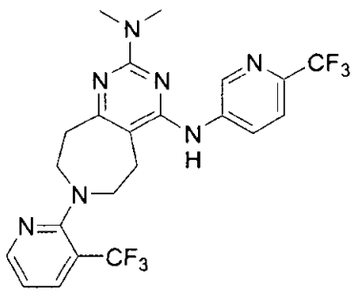


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{35}F_3N_6$, 524.29; m/z encontrada, 525.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 6H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 43

N^2,N^2-Dimetil-N^4-(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



EJEMPLO 43B

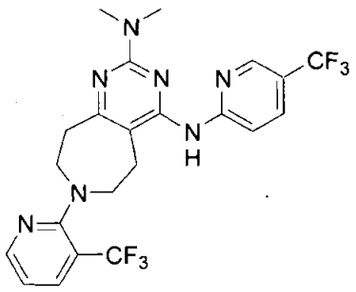
Sal de ácido trifluoroacético de N^2,N^2-dimetil-N^4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}F_6N_7$, 497.18; m/z encontrada, 498.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 9.04 (d, J = 1.9 Hz,1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 3.12-3.08 (m, 2H).

EJEMPLO 44

N^2,N^2-Dimetil-N^4-(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

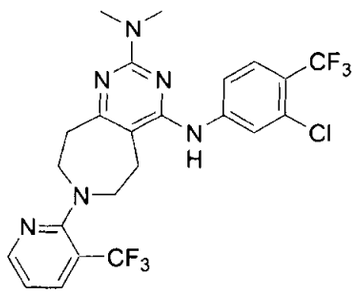


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}F_6N_7$, 497.18; m/z encontrada, 498.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 4H), 3.21 (s, 6H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H).

EJEMPLO 45

N^4-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



El compuesto del título se sintetizó como en el ejemplo 39 con

las siguientes modificaciones al paso C:

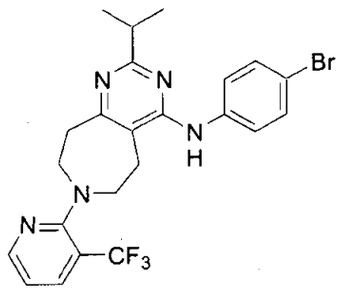
Paso C. Una mezcla de [4-cloro-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]azepin-2-il]-dimetil-amina (50 mg, 0.14 mmol), 3-cloro-4-trifluoro-metilanilina (40 mg, 0.20 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (51 mg, 0.27 mmol) en tolueno (2 mL), se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (55 mg, 78%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_6N_6$, 530.14; m/z encontrada, 531.8 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.43-8.40 (m, 1H), 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.13 (s, 6H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H).

EJEMPLO 46

(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



El compuesto del título se preparó usando métodos similares al ejemplo 1, con las siguientes modificaciones al paso E:

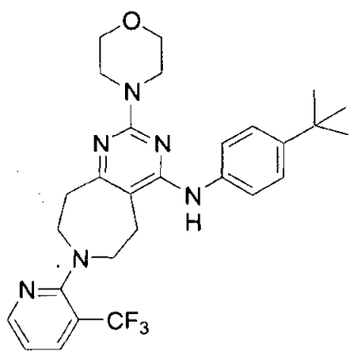
Paso E. Una mezcla de 4-cloro-2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (50 mg, 0.14 mmol), 4-bromoanilina (35 mg, 0.36 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (51 mg, 0.27 mmol) en tolueno (2 mL), se calentó en un tubo sellado a 130 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (57 mg, 77%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}BrF_3N_5$, 505.11; m/z encontrada, 506.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 47

(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



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 39, con las siguientes modificaciones al paso C:

Paso C. A una solución de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (30 mg, 0.08 mmol) en n-BuOH (2 mL), se le agregó 4-ter-butilanilina (23 µL, 0.15 mmol). La mezcla se calentó en el horno de microondas a 180 °C durante 90 min, y después se enfrió a t.a.; se diluyó con MeOH y se filtró a través de una resina de amina cuaternaria, en forma de carbonato (500 mg). El filtrado se concentró y el residuo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (39 mg, 99%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{33}F_3N_6O$, 526.27; m/z encontrada, 527.2 $[M+H]^+$.

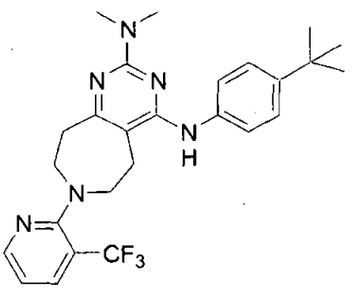
^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.80-

3.70 (m, 8H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

Los compuestos de los ejemplos 48-51 que siguen se prepararon de forma análoga al ejemplo 47, reemplazando adecuadamente las carboximidamidas en el paso A y las aminas en el paso C.

EJEMPLO 48

N^4-(4-ter-Butil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{31}F_3N_6$, 484.26; m/z encontrada, 485.9 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 48

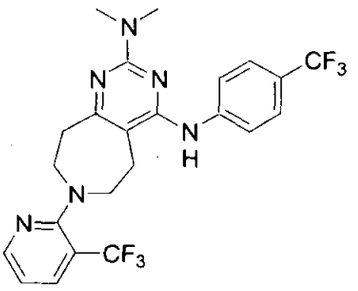
Sal del ácido trifluoroacético de N^4-(4-ter-butil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.45 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.51-

7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

EJEMPLO 49

N^2,N^2-Dimetil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

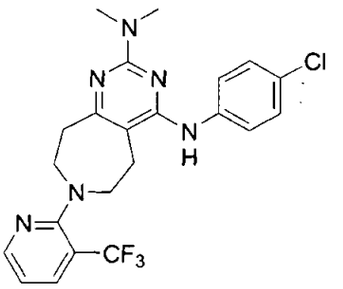


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_6N_6$, 496.18; m/z encontrada, 497.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.18 (s, 6H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H).

EJEMPLO 50

N^4-(4-Cloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



EJEMPLO 50B

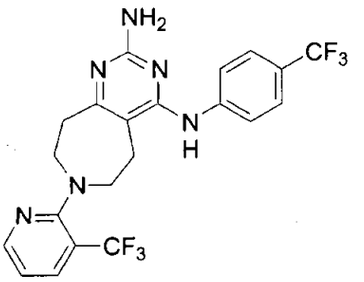
Sal del ácido trifluoroacético de N^4-(4-cloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClF_3N_6$, 462.15; m/z encontrada, 463.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.45 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.10-3.06 (m, 2H).

EJEMPLO 51

N^4-(4-Trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

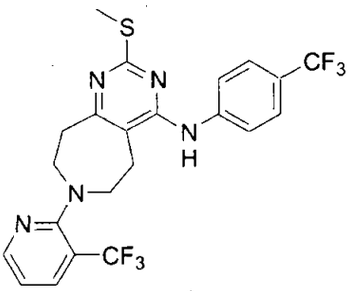


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_6N_6$, 468.15; m/z encontrada, 469.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H).

EJEMPLO 52

[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



Paso A. 2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. A una solución del éster etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepan-4-carboxílico (3.0 g, 9.09 mmol) en EtOH (40 mL), se le agregó NaOEt (1.97 g, 29.1 mmol) y tiourea (1.1 g, 13.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió, se trató con MeI (0.74 mL, 11.8 mmol) gota a gota, y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH = 7 con HOAc (se formó un precipitado). El sólido se filtró para dar el compuesto del título (3.3 g, >99%), que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso B. 4-Cloro-2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina. A una solución de 2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (1.8 g, 4.92 mmol) en CH_3CN (40 mL) se le agregó $POCl_3$ (1.4 mL, 14.8 mmol). Después de 15 min a 80 °C, la mezcla se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con EtOAc, y se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (1.6 g, 89%).

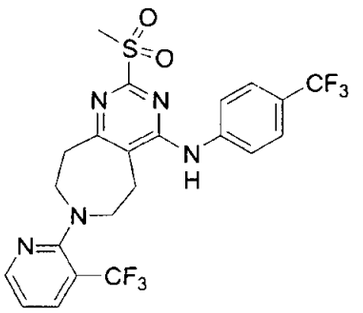
Paso C. A una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (830 mg, 2.22 mmol) en n-BuOH (5 mL), se le agregó 4-trifluorometilanilina (0.4 mL, 3.30 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 160 °C durante 30 min, y después se enfrió a temperatura ambiente; se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (950 mg, 86%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_6N_5S$, 499.13; m/z encontrada, 500.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

EJEMPLO 53

[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



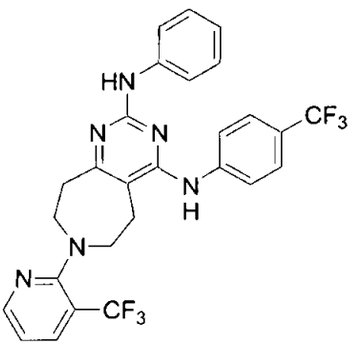
A una solución de [2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (ejemplo 52; 513 mg, 1.02 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se le agregó *m*-CPBA (77%; 480 mg, 2.22 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó (FCC; $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir el compuesto del título (500 mg, 92%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_6N_5O_2S$, 531.12; m/z encontrada, 532.8 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 5H).

EJEMPLO 54

N^2-Fenil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



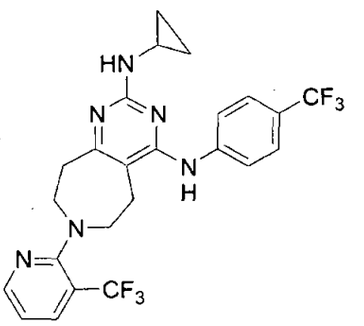
Una solución de [2-metanosulfonil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (ejemplo 53; 30 mg, 0.06 mmol), anilina (8 mg, 0.09 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (21.3 mg, 0.11 mmol) en tolueno (2 mL), se calentó a 125 °C durante 12 h. La reacción se enfrió y se purificó directamente usando HPLC preparativa, para dar el compuesto del título (20 mg, 67%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{22}F_6N_6$, 544.18; m/z encontrada, 545.9 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H).

EJEMPLO 55

N^2-Ciclopropil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 54, con n-butanol o alcohol t-amílico como disolvente, en un tubo sellado a 130 °C, y sin la adición de ácido *p*-toluenosulfónico.

EJEMPLO 55B

Sal de ácido trifluoroacético de N^2-ciclopropil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

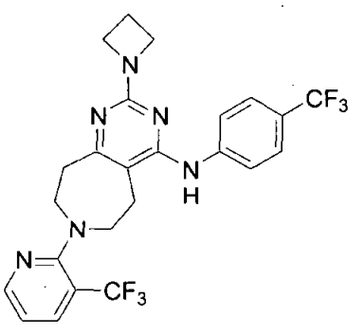
MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_6N_6$, 508.18; m/z encontrada, 509.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.49-8.44 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H).

Los compuestos de los ejemplos 56-61 se prepararon usando métodos análogos al ejemplo 55.

EJEMPLO 56

[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



EJEMPLO 56B

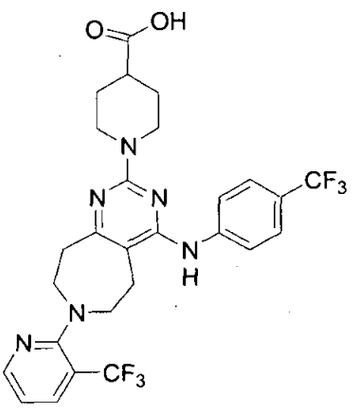
Sal de ácido trifluoroacético de [2-azetidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_6N_6$, 508.18; m/z encontrada, 509.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.45 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H).

EJEMPLO 57

Acido 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



EJEMPLO 57B

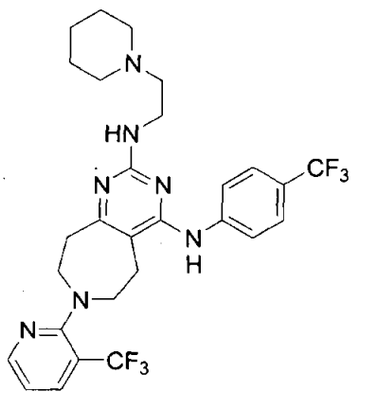
Sal de ácido trifluoroacético de 1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-4-carboxílico

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{26}F_6N_6O_2$, 580.2; m/z encontrada, 581.9 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.49-8.44 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H).

EJEMPLO 58

N^2-(2-Piperidin-1-il-etil)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



EJEMPLO 58B

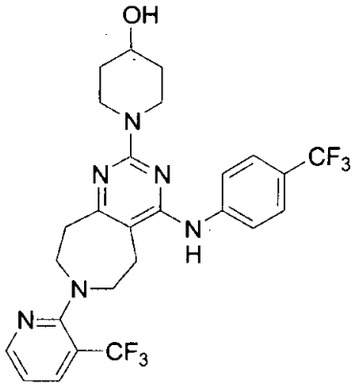
Sal de ácido trifluoroacético de N^2-(2-piperidin-1-il-etil)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}F_6N_7$, 579.25; m/z encontrada, 581.0 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.82-1.32 (m, 6H).

EJEMPLO 59

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



EJEMPLO 59B

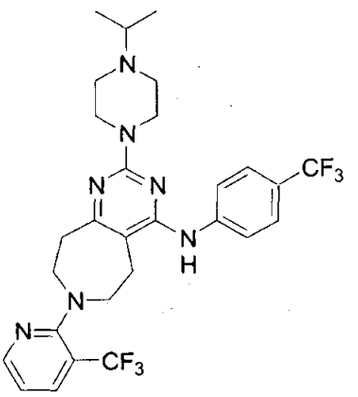
Sal de ácido trifluoroacético de 1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-4-ol

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.21; m/z encontrada, 553.9 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.47-8.43 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H).

EJEMPLO 60

[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



EJEMPLO 60B

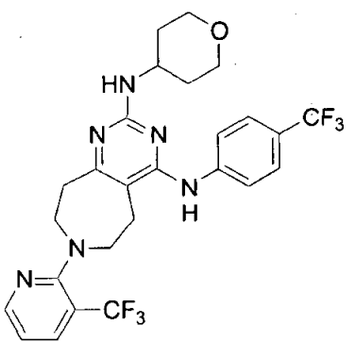
Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}F_6N_7$, 579.25; m/z encontrada, 581.0 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 3.66-3.24 (m, 15H), 3.18-3.07 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

EJEMPLO 61

N^2-(Tetrahidro-piran-4-il)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



EJEMPLO 61B

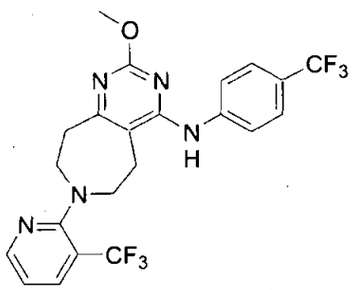
Sal de ácido trifluoroacético de N^2-(tetrahidro-piran-4-il)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.21; m/z encontrada, 553.9 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.48-8.45 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H).

EJEMPLO 62

[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



Una solución de [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 (ejemplo 53; 44 mg, 0.08 mmol) y NaOMe (100 mg, 0.25 mmol) en MeOH (1.5 mL), se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se acidificó con HOAc (3 gotas), y se purificó directamente usando HPLC preparativa (las condiciones del ejemplo 54), para dar el compuesto del título (35 mg, 89%).

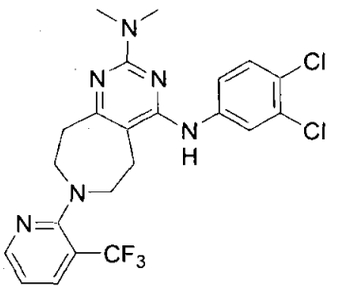
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_6N_5O$, 483.15; m/z encontrada, 484.8 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 9.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H).

Los compuestos de los ejemplos 63-109 que siguen se prepararon usando métodos análogos a los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 63

N^4-(3,4-Dicloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_6$, 496.12; m/z encontrada, 497.8 $[M+H]^+$.

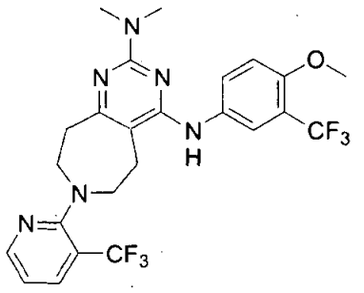
EJEMPLO 63B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-(3,4-dicloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 3.11-3.06 (m, 2H).

EJEMPLO 64

N^4-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

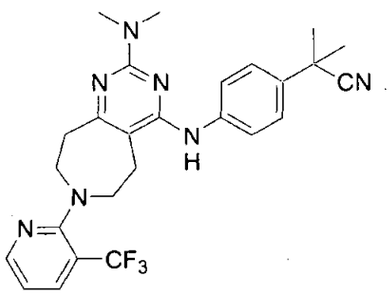


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526.19; m/z encontrada, 527.9 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.42 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.16 (s, 6H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H).

EJEMPLO 65

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



MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}F_3N_7$, 495.24; m/z encontrada, 496.9 $[M+H]^+$.

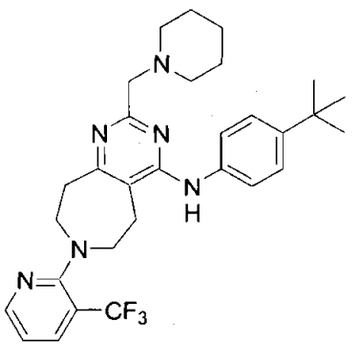
EJEMPLO 65B

Sal de ácido trifluoroacético de 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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.73 (s, 6H).

EJEMPLO 66

(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



MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{37}F_3N_6$, 538.30; m/z encontrada, 540.0 $[M+H]^+$.

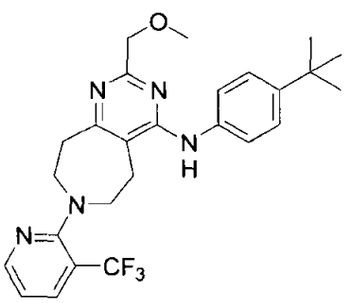
EJEMPLO 66B

Sal de ácido trifluoroacético de (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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.29-1.21 (m, 2H).

EJEMPLO 67

(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



MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_5O$, 485.24; m/z encontrada, 468.9 $[M+H]^+$.

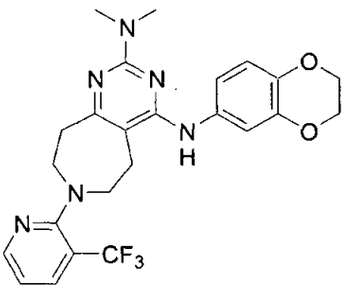
EJEMPLO 67B

Sal de ácido trifluoroacético de (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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.63 (s, 3H).

EJEMPLO 68

N^4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486.20; m/z encontrada, 487.8 $[M+H]^+$.

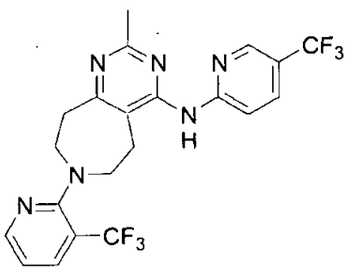
EJEMPLO 68B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.17 (s, 6H), 3.07-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 69

[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

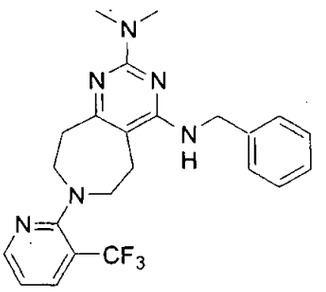


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_6N_6$, 468.15; m/z encontrada, 469.8 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.63 (s, 3H).

EJEMPLO 70

N^4-Bencil-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_6$, 442.21; m/z encontrada, 443.8 $[M+H]^+$.

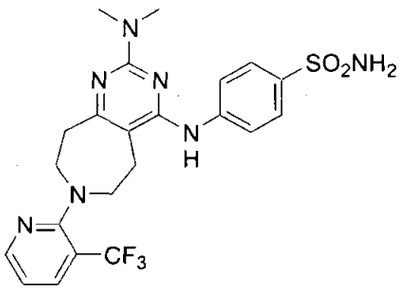
EJEMPLO 70B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-bencil-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.40-8.38 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.97-2.93 (m, 2H).

EJEMPLO 71

4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-bencenosulfonamida



MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2S$, 507.17; m/z encontrada, 508.8 $[M+H]^+$.

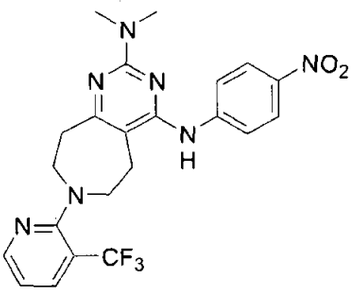
EJEMPLO 71B

Sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-bencenosulfonamida

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.45 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.21 (s, 6H), 3.13-3.10 (m, 2H).

EJEMPLO 72

N^2,N^2-Dimetil-N^4-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_3N_7O_2$, 473.18; m/z encontrada, 474.8 $[M+H]^+$.

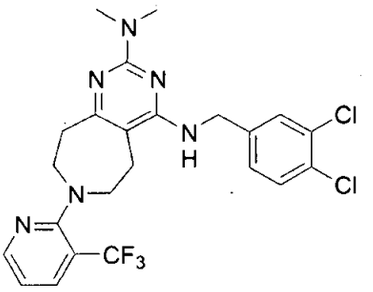
EJEMPLO 72B

Sal de ácido trifluoroacético de N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.48-8.45 (m, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H).

EJEMPLO 73

N^4-(3,4-Dicloro-bencil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_6$, 510.13; m/z encontrada, 511.1 $[M+H]^+$.

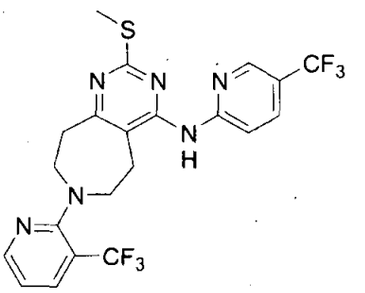
EJEMPLO 73B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-(3,4-dicloro-bencil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.40 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.14 (s, 6H), 2.97-2.91 (m, 2H).

EJEMPLO 74

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_6N_6S$, 500.12; m/z encontrada, 501.8 $[M+H]^+$.

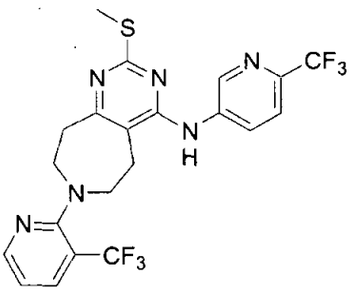
EJEMPLO 74B

Sal de ácido trifluoroacético de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.84-8.81 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

EJEMPLO 75

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_6N_6S$, 500.12; m/z encontrada, 501.8 $[M+H]^+$.

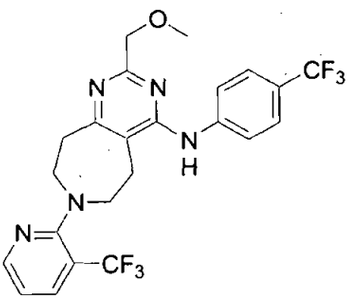
EJEMPLO 75B

Sal de ácido trifluoroacético de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 8.36 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

EJEMPLO 76

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_6N_5O$, 497.17; m/z encontrada, 489.3 $[M+H]^+$.

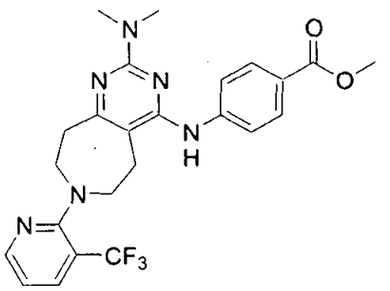
EJEMPLO 76B

Sal de ácido trifluoroacético de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H).

EJEMPLO 77

Ester 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



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486.20; m/z encontrada, 487.8 $[M+H]^+$.

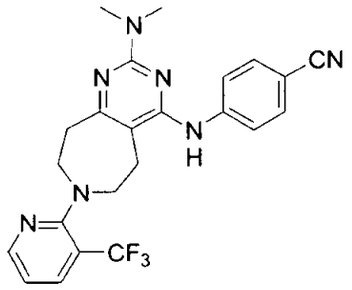
EJEMPLO 77B

Sal de ácido trifluoroacético del 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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 3.15-3.09 (m, 2H).

EJEMPLO 78

4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_3N_7$, 453.19; m/z encontrada, 454.8 $[M+H]^+$.

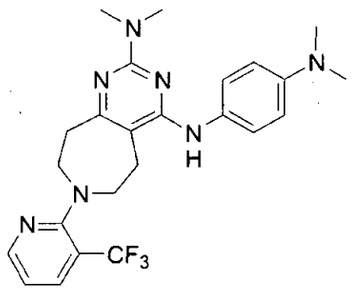
EJEMPLO 78B

Sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.15-3.09 (m, 2H).

EJEMPLO 79

N^4-(4-Dimetilamino-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}F_3N_7$, 471.24; m/z encontrada, 472.2 $[M+H]^+$.

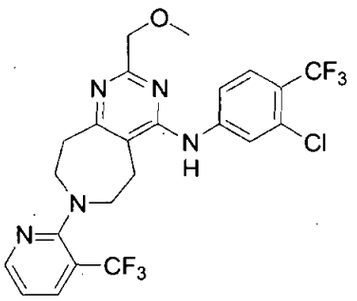
EJEMPLO 79B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-(4-dimetilamino-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.19 (s, 6H), 3.12-3.06 (m, 2H).

EJEMPLO 80

(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



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}ClF_6N_5O$, 531.13; m/z encontrada, 532.3 $[M+H]^+$.

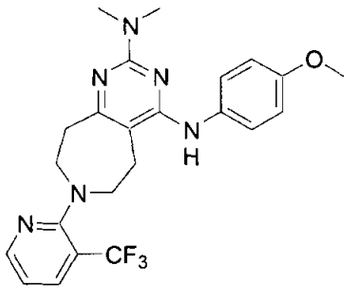
EJEMPLO 80B

Sal de ácido trifluoroacético de (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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.44 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 81

N^4-(4-Metoxi-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_6O$, 458.20; m/z encontrada, 459.8 $[M+H]^+$.

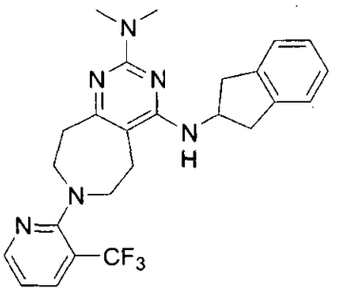
EJEMPLO 81B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-(4-metoxi-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.44 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 82

N^4-Indan-2-il-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}F_3N_6$, 468.22; m/z encontrada, 469.9 $[M+H]^+$.

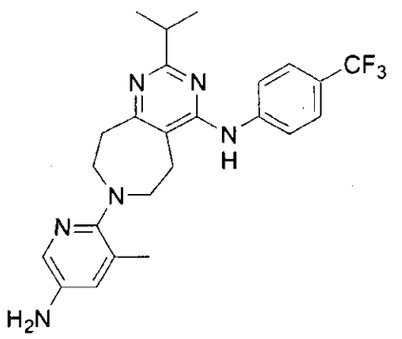
EJEMPLO 82B

Sal de ácido trifluoroacético de N^4-indan-2-il-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.44-8.41 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H).

EJEMPLO 83

[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

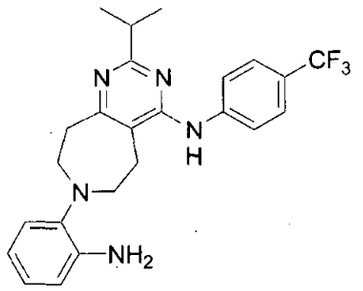


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}F_3N_6$, 456.22; m/z encontrada, 455.2 $[M-H]^-$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 84

[7-(2-Amino-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

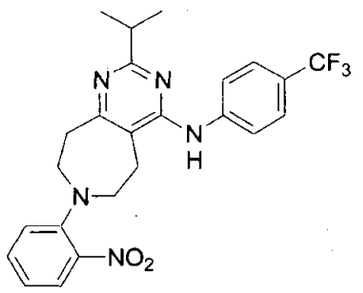


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_5$, 441.21; m/z encontrada, 442.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 7.44-7.33 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 6H).

EJEMPLO 85

[2-Isopropil-7-(2-nitro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina



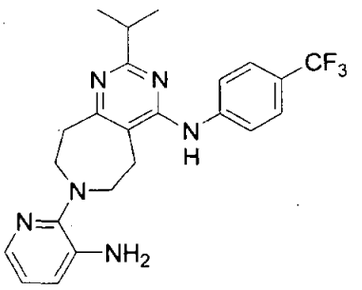
MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$, 471.19; m/z

encontrada, 472.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 7.99 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.67-6.51 (m, 2H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 86

[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

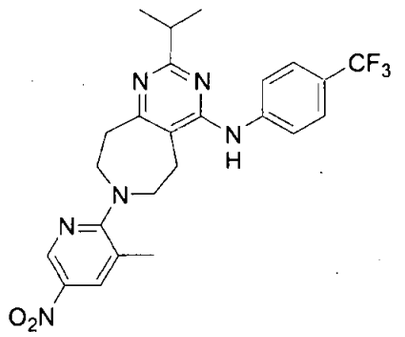


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_6$, 442.21; m/z encontrada, 443.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 7.86-7.72 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 87

[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

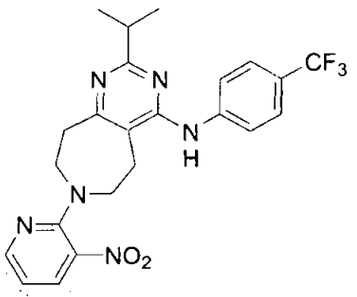


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486.20; m/z encontrada, 487.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.76-6.60 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 88

[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

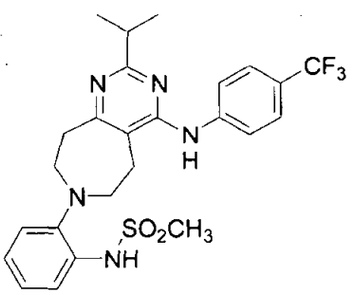


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$, 472.18; m/z encontrada, 473.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.28 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 6.84-6.69 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 89

N-{2-[2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida



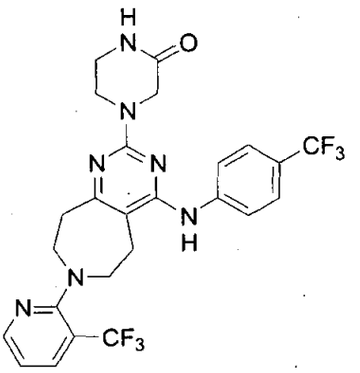
MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_3N_5O_2S$, 519.19; m/z

encontrada, 520.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 9.03-8.84 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.69-6.57 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 3H), 2.93-2.84 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 90

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



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}F_6N_7O$, 551.19; m/z encontrada, 552.9 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 90B

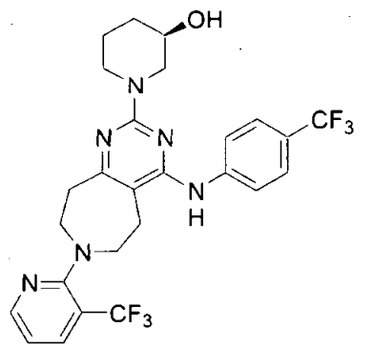
Sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperazin-2-ona

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8,

1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.53-6.45 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H).

EJEMPLO 91

(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



MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.21; m/z encontrada, 553.9 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 91B

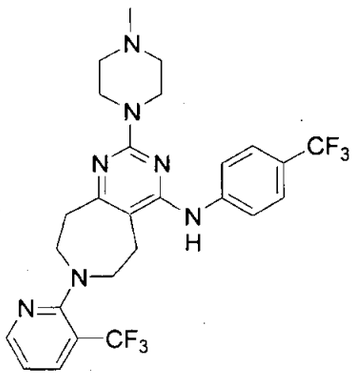
Sal de ácido trifluoroacético de (R)-1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-3-ol

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.38 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz,

1H), 7.67-7.59 (m, 5H), 7.02 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 5H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 1H).

EJEMPLO 92

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}F_6N_7$, 551.22; m/z encontrada, 552.9 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 92B

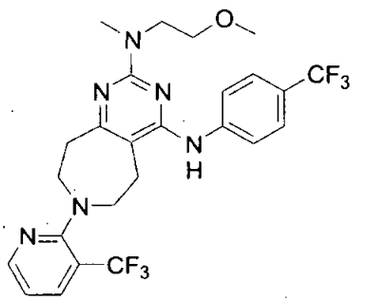
Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8,

1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

EJEMPLO 93

N^2-(2-Metoxi-etil)-N^2-metil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_6N_6O$, 540.21; m/z encontrada, 541.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 93B

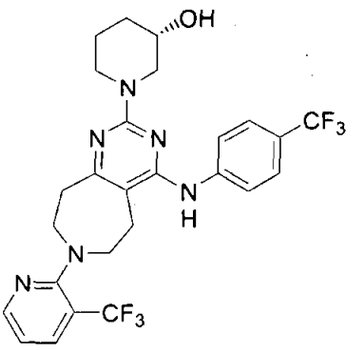
Sal de ácido trifluoroacético de N^2-(2-metoxi-etil)-N^2-metil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.45 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 4H), 3.21 (s, 3H),

3.13-3.08 (m, 2H).

EJEMPLO 94

(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



MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.21; m/z encontrada, 553.3 $[M+H]^+$.

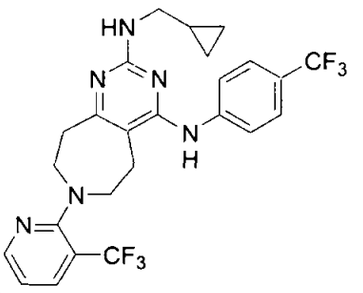
EJEMPLO 94B

Sal de ácido trifluoroacético de (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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 7H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 1H).

EJEMPLO 95

N^2-Ciclopropilmetil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6$, 522.20; m/z encontrada, 523.3 $[M+H]^+$.

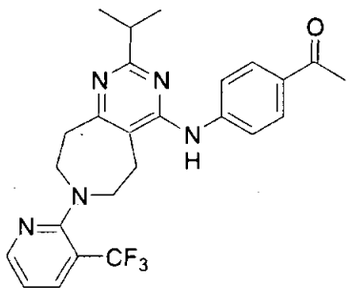
EJEMPLO 95B

Sal de ácido trifluoroacético de N^2-ciclopropilmetil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.81-7.67 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.26-3.13 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 2H).

EJEMPLO 96

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

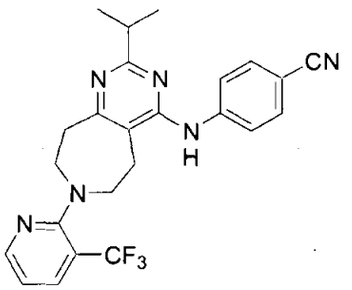


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_3N_5O$, 469.21; m/z encontrada, 470.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 97

4-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo

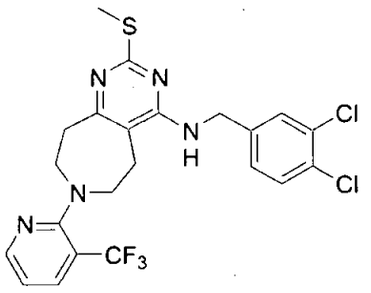


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_3N_6$, 452.19; m/z encontrada, 453.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.38 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 98

(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

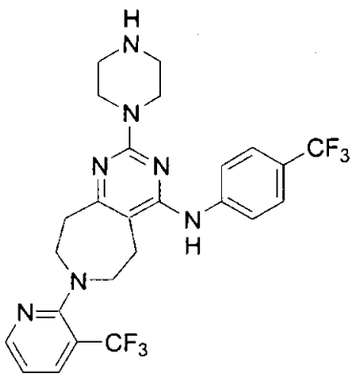


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_5S$, 513.08; m/z encontrada, 514.0 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.34 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

EJEMPLO 99

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_7$, 537.21; m/z encontrada, 538.2 $[M+H]^+$.

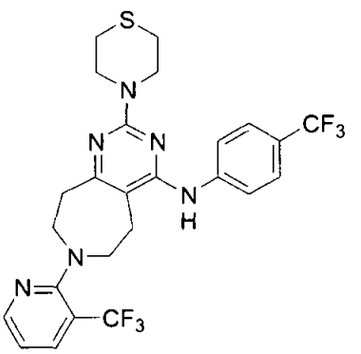
EJEMPLO 99B

Sal de ácido trifluoroacético de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 4H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.35-3.21 (m, 6H), 3.13-3.07 (m, 2H).

EJEMPLO 100

[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

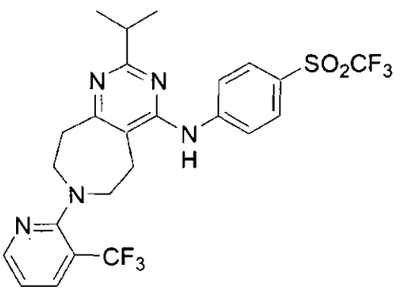


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6S$, 554.17; m/z encontrada, 555.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.44-8.41 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 4H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.20-4.08 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H).

EJEMPLO 101

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5O_2S$, 559.15; m/z encontrada, 560.1 $[M+H]^+$.

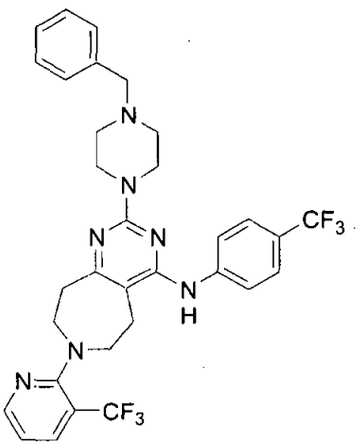
EJEMPLO 101B

Sal de ácido trifluoroacético de [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

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.44-8.42 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 3H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 6H), 3.29-3.22 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 6H).

EJEMPLO 102

[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

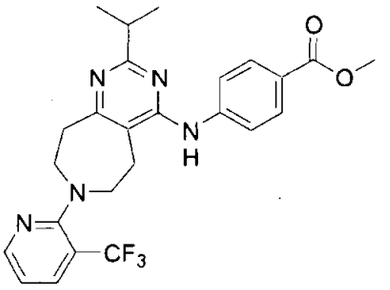


MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{31}F_6N_7$, 627.25; m/z encontrada, 628.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 6H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H).

EJEMPLO 103

Ester 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

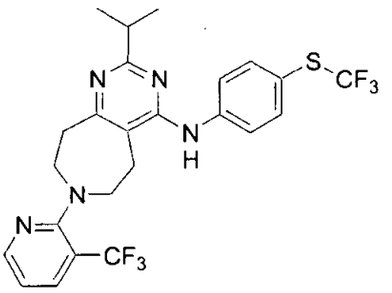


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_3N_5O_2$, 485.20; m/z encontrada, 486.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 104

[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

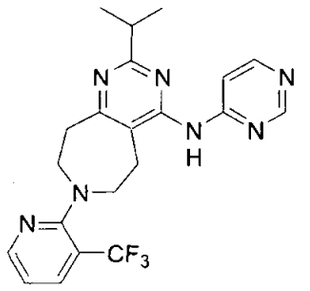


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5S$, 527.16; m/z encontrada, 528.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 105

[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

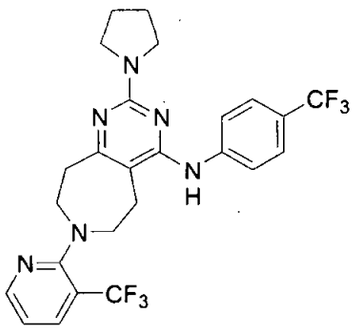


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_7$, 429.19; m/z encontrada, 430.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.83-8.81 (m, 1H), 8.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 106

[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

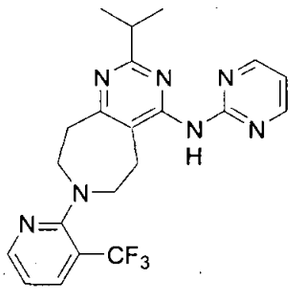


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6$, 522.20; m/z encontrada, 523.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.64-3.53 (m, 8H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 4H).

EJEMPLO 107

[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

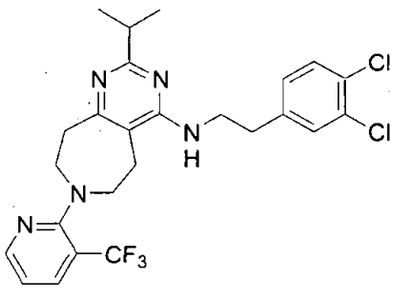


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_7$, 429.19; m/z encontrada, 430.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 108

[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

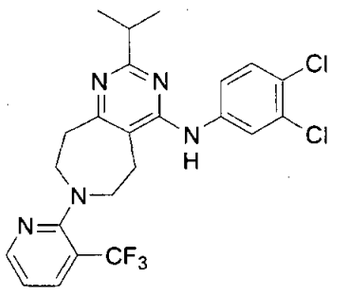


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_5$, 523.15; m/z encontrada, 524.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 109

(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



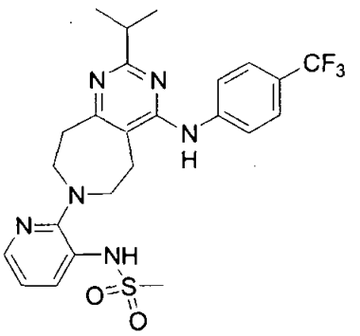
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}Cl_2F_3N_5$, 495.12; m/z encontrada, 496.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.38 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos de los ejemplos 110-114 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos arriba.

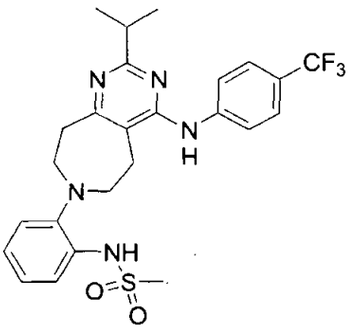
EJEMPLO 110

N-{2-[2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-piridin-3-il}-metanosulfonamida



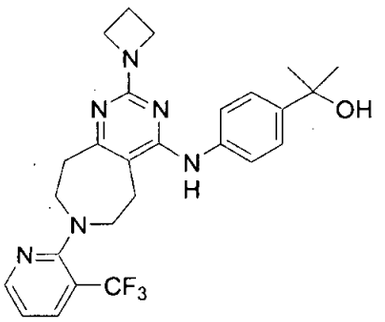
EJEMPLO 111

N-{2-[2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida



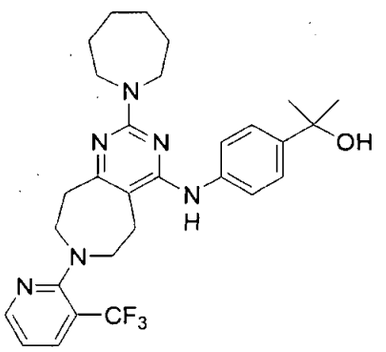
EJEMPLO 112

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



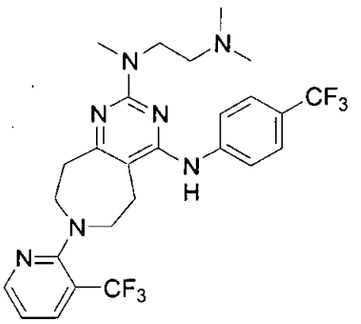
EJEMPLO 113

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

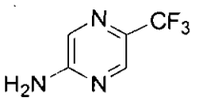


EJEMPLO 114

N^2-(2-Dimetilamino-etil)-N^2-metil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

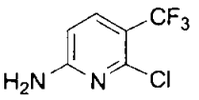


Intermediario C: 5-Trifluorometil-pirazin-2-ilamina.



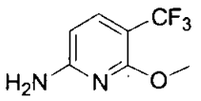
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos conocidos (véase la patente de EE. UU. No. 4,160,834).

Intermediario D: 6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina.



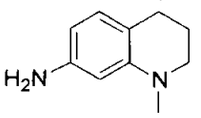
El compuesto del título se preparó de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-piridina usando métodos análogos a los del intermediario C (véase Hirokawa y otros, *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49(12), 1621; Katritzky, A. R. y otros, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 6412).

Intermediario E: 6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina.



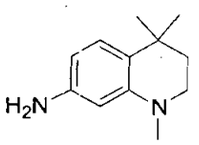
El compuesto del título se preparó como lo describen Hirokawa y otros, *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49(12), 1621, y WO 2006/081388.

Intermediario F: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina.



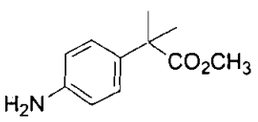
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los que describen Hamann, L.G. y otros, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 623, y Higuchi, R.I. y otros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9,1335.

Intermediario G: 1,4,4-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina.



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del intermediario F.

Intermediario H: Ester metílico del ácido 2-(4-amino-fenil)-2-metil-propiónico.



Paso A: Ester metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico. A una solución de ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico (1.0014

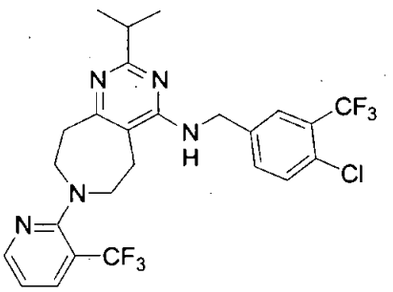
g, 4.76 mmol) en MeOH 10% /benceno (20 mL), se le agregó a gotas (trimetilsilil)-diazometano (2.0 M en hexano, 3.5 mL, 7.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que terminó el desprendimiento de N_2 (<5 min) y después se concentró. El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (937.6 mg, 88%).

Paso B. A una solución del éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico (932.2 mg, 4.16 mmol) y formiato de amonio (1.58 g, 25.1 mmol) en MeOH, se le agregó Pd/C (10%, 441.2 mg, 0.414 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que terminó el desprendimiento de gas, y entonces se filtró a través de un tapón de tierra diatomea y se concentró. El residuo se volvió a disolver en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó y se concentró para dar el compuesto del título que se usó sin mayor purificación.

Los compuestos de los siguientes ejemplos 115-126 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 1, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso E.

EJEMPLO 115

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

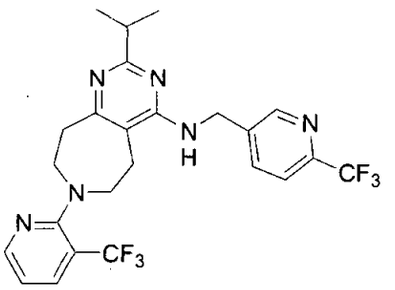


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}ClF_6N_5$, 543.16; m/z encontrada, 544.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 116

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

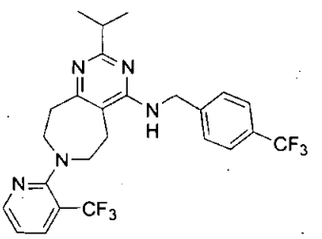


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_6$, 510.20; m/z encontrada, 511.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.75-8.73 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 117

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

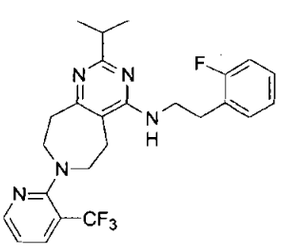


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_5$, 509.20; m/z encontrada, 510.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 118

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

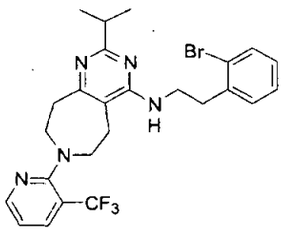


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}F_4N_5$, 473.22; m/z encontrada, 474.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 119

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

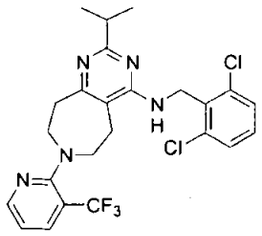


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}BrF_3N_5$, 534.14; m/z encontrada, 536.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 120

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

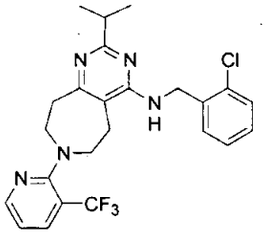


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_5$, 509.14; m/z encontrada, 510.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.36-8.34 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.05 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 121

Sal de ácido trifluoroacético de 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



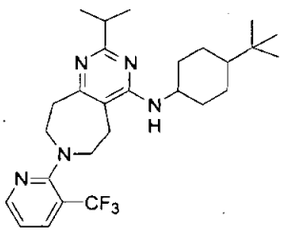
MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}ClF_3N_5$, 475.18; m/z

encontrada, 477.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.40-8.38 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 4H), 3.09-3.06 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 122

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

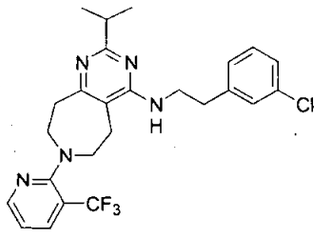


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{38}F_3N_5$, 489.31; m/z encontrada, 490.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.25-0.95 (m, 5H), 0.89 (s, 9H).

EJEMPLO 123

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

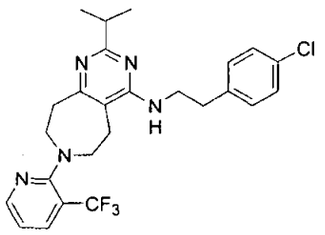


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}ClF_3N_5$, 489.19; m/z encontrada, 490.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 124

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

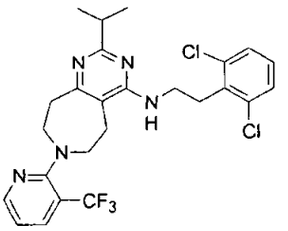


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}ClF_3N_5$, 489.19; m/z encontrada, 490.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 125

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

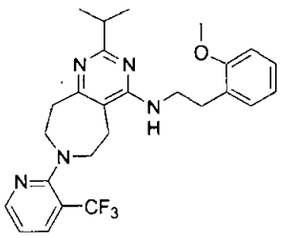


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_5$, 523.15; m/z encontrada, 524.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 6.8, 12.8 Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.30 (t, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 126

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

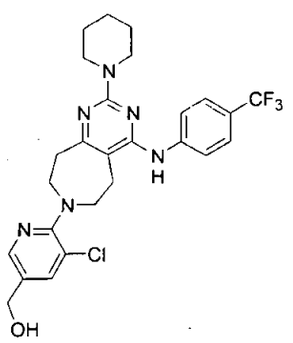


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_5O$, 485.24; m/z encontrada, 486.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 127

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



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a

los del ejemplo 1, usando isobutiramidina en el paso A, 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en el paso E, y sustituyendo con alcohol t-amílico el n-butanol en el paso E.

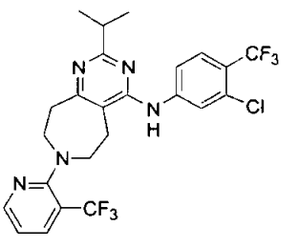
MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{29}F_3N_6O$, 498.24; m/z encontrada, 499.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 7H), 3.00-2.97 (m, 2H), 1.34 (d, 6.9 Hz, 6H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 128-175 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 46, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso E.

EJEMPLO 128

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



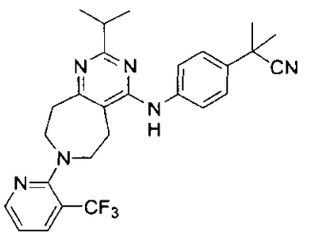
MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}ClF_6N_5$, 529.14; m/z encontrada, 530.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.38 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, 8.7 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.66 (s, 1H),

EJEMPLO 129

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

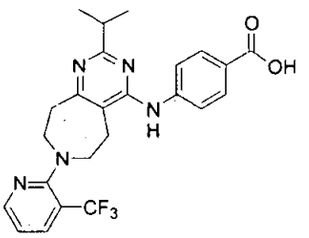


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}F_3N_6$, 494.24; m/z encontrada, 495.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.38 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 130

Acido 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

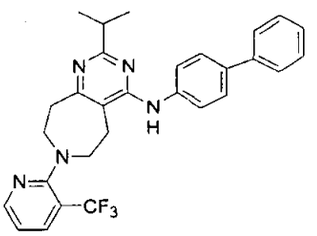


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$, 471.19; m/z encontrada, 472.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 3H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 131

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



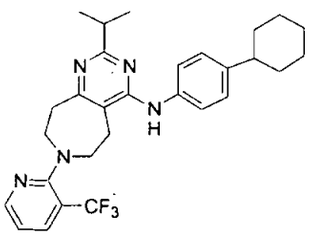
MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}F_3N_5$, 503.23; m/z encontrada, 504.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.77-7.74

(m, 2H), 7.64-7.58 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 132

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

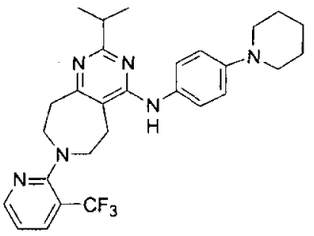


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{34}F_3N_5$, 509.27; m/z encontrada, 510.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 133

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

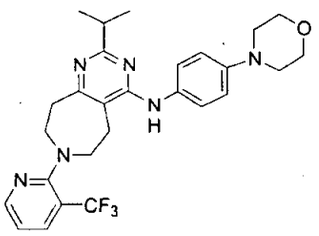


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{33}F_3N_6$, 510.27; m/z encontrada, 511.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 134

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

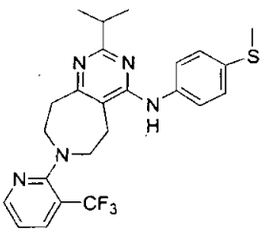


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O$, 512.25; m/z encontrada, 513.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 135

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

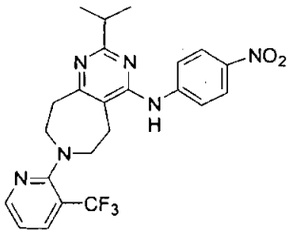


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_5S$, 473.19; m/z encontrada, 474.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 136

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

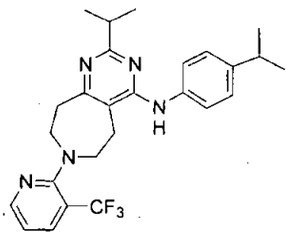


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$, 472.18; m/z encontrada, 473.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 137

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

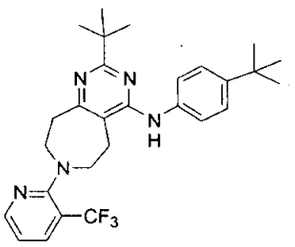


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_5$, 469.25; m/z encontrada, 470.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 6.8, 6H).

EJEMPLO 138

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

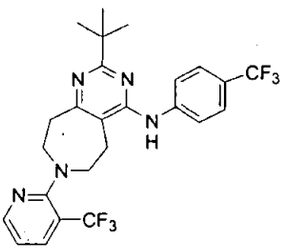


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{34}F_3N_5$, 497.28; m/z encontrada, 498.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.71-3.58 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.33 (s, 9H).

EJEMPLO 139

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

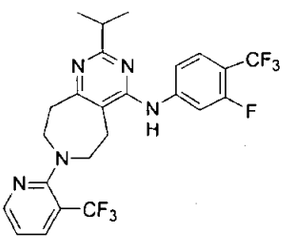


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_5$, 509.20; m/z encontrada, 510.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

EJEMPLO 140

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

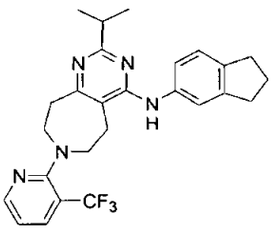


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_7N_5$, 513.18; m/z encontrada, 514.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.38 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 141

Sal clorhidrato 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

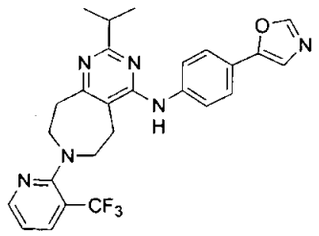


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}F_3N_5$, 467.23; m/z encontrada, 468.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 6H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 142

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

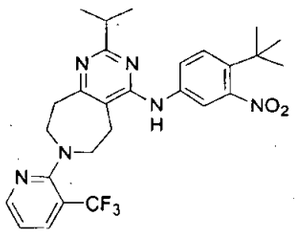


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_3N_6O$, 494.20; m/z encontrada, 495.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 143

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



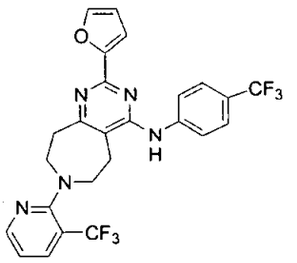
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$, 528.24; m/z encontrada, 529.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 144

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

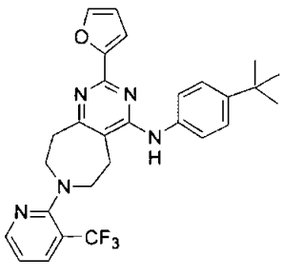


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_6N_5O$, 519.15; m/z encontrada, 520.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.32-8.31 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H).

EJEMPLO 145

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

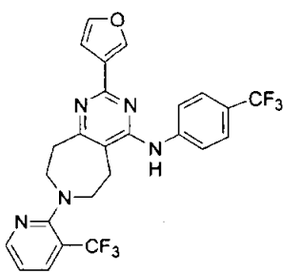


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{28}F_3N_5O$, 507.22; m/z encontrada, 508.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.33-8.31 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).

EJEMPLO 146

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



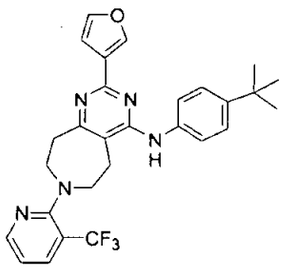
MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_6N_5O$, 519.15; m/z

encontrada, 520.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.33-8.31 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H).

EJEMPLO 147

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

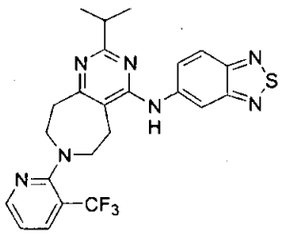


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{28}F_3N_5O$, 507.22; m/z encontrada, 508.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.33-8.31 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

EJEMPLO 148

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

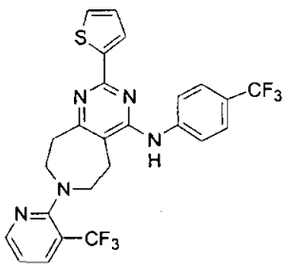


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_3N_7S$, 485.16; m/z encontrada, 486.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.56-8.53 (m, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 149

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



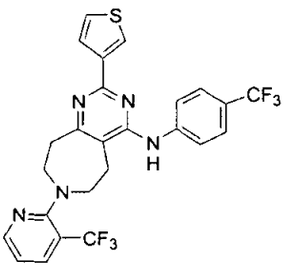
MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_6N_5S$, 535.13; m/z

encontrada, 536.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.33-8.31 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H).

EJEMPLO 150

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

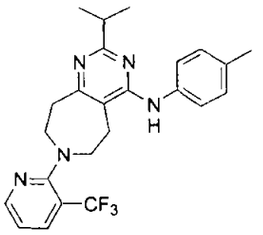


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_6N_5S$, 535.13; m/z encontrada, 536 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 151

Sal clorhidrato de 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

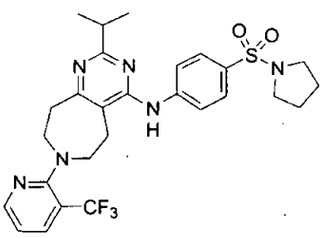


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_5$, 441.21; m/z encontrada, 442.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 152

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

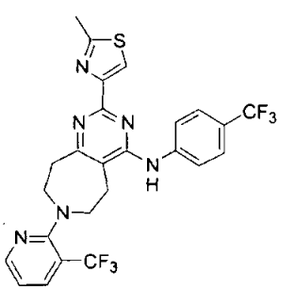


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$, 560.22; m/z encontrada, 561.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.29-3.21 (m, 6H), 3.11-2.97 (m, 3H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 153

Sal de ácido trifluoroacético de 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

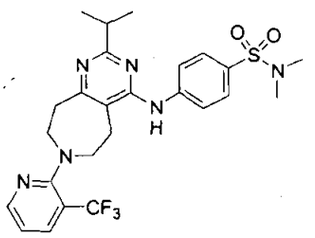


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}F_6N_6S$, 550.14; m/z encontrada, 551.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.48-8.44 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H).

EJEMPLO 154

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

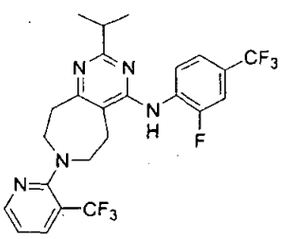


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{29}F_3N_6O_2S$, 534.20; m/z encontrada, 535.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.40 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.36 (d, 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 155

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

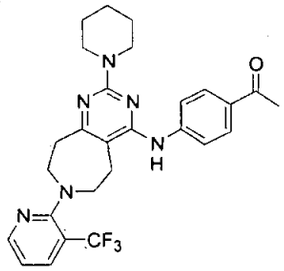


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_7N_5$, 513.18; m/z encontrada, 514.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.93-8.88 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 156

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

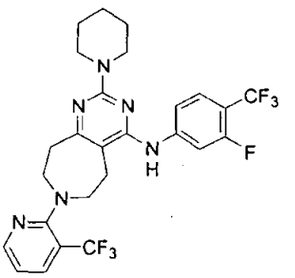


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}F_3N_6O$, 510.24; m/z encontrada, 511.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.71-1.60 (m, 6H).

EJEMPLO 157

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

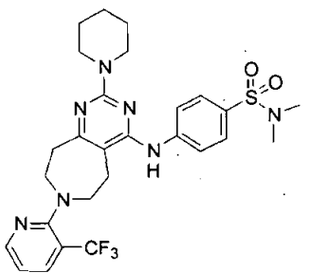


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_7N_6$, 554.20; m/z encontrada, 555.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 6H).

EJEMPLO 158

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

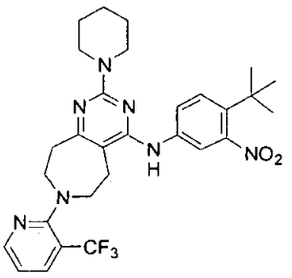


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_7O_2S$, 575.23; m/z encontrada, 576.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.40 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 4H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 1.72-1.63 (m, 6H).

EJEMPLO 159

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

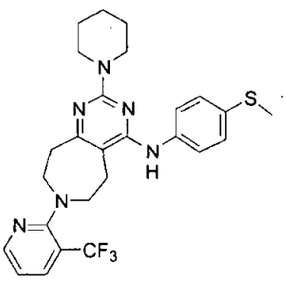


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{34}F_3N_7O_2$, 569.27; m/z encontrada, 570.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.41 (s, 9H).

EJEMPLO 160

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

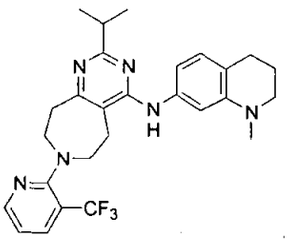


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{29}F_3N_6S$, 514.21; m/z encontrada, 515.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.39 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 6H).

EJEMPLO 161

[2-Isopropil-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

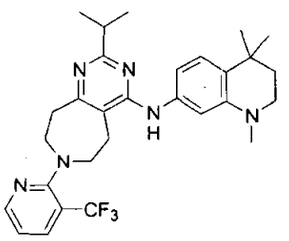


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6$, 496.26; m/z encontrada, 497.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 4H), 3.05-2.90 (m, 6H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 162

[2-Isopropil-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



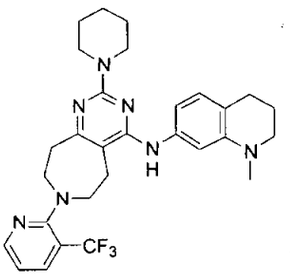
MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{35}F_3N_6$, 524.29; m/z

encontrada, 525.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 5H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H).

EJEMPLO 163

Sal clorhidrato de (1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-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

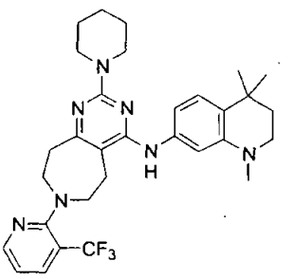


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{34}F_3N_7$, 537.28; m/z encontrada, 538.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.09-3.78 (m, 6H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 5H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 6H).

EJEMPLO 164

Sal clorhidrato de [2-piperidin-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

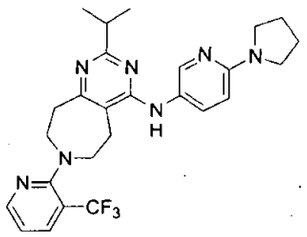


MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{38}F_3N_7$, 565.31; m/z encontrada, 566.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.78-6.69 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 5H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 6H), 1.31 (s, 6H).

EJEMPLO 165

[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-amina

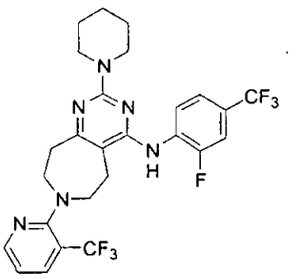


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_7$, 497.25; m/z encontrada, 498.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 166

((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]-amina

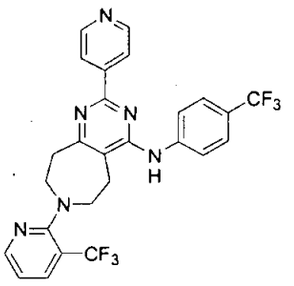


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_7N_6$, 554.25; m/z encontrada, 555.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.36 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 6H).

EJEMPLO 167

Sal del ácido trifluoroacético de 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

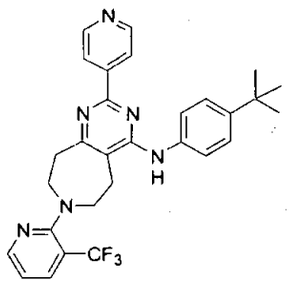


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530.17; m/z encontrada, 531.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H).

EJEMPLO 168

Sal del ácido trifluoroacético de 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

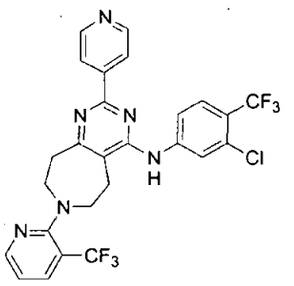


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}F_3N_7$, 518.24; m/z encontrada, 519.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.44 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

EJEMPLO 169

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

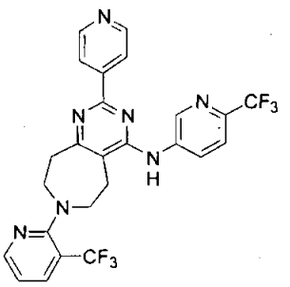


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{19}ClF_6N_6$, 564.13; m/z encontrada, 565.4 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H).

EJEMPLO 170

Sal del ácido trifluoroacético de 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

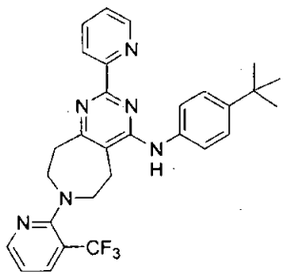


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_6N_7$, 531.16; m/z encontrada, 532.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 9.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H).

EJEMPLO 171

Sal del ácido trifluoroacético de 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

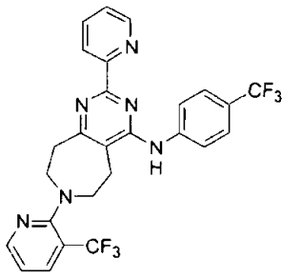


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}F_3N_6$, 518.24; m/z encontrada, 519.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.84-8.82 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.16-7.12 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

EJEMPLO 172

Sal del ácido trifluoroacético de 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

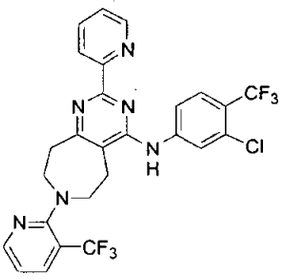


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530.17; m/z encontrada, 531.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.88-8.81 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.16 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H).

EJEMPLO 173

Sal del ácido trifluoroacético de 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

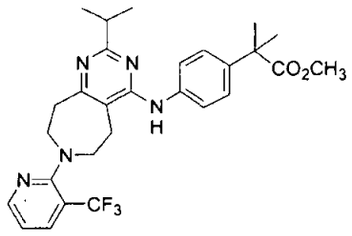


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{19}ClF_6N_6$, 564.13; m/z encontrada, 565.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.92-8.82 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.27 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H).

EJEMPLO 174

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

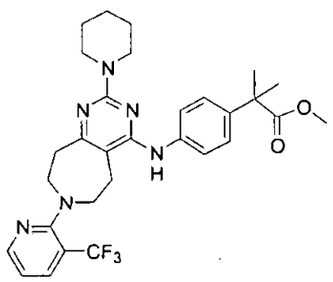


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{32}F_3N_5O_2$, 527.25; m/z encontrada, 528.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.39 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 7H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 175

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



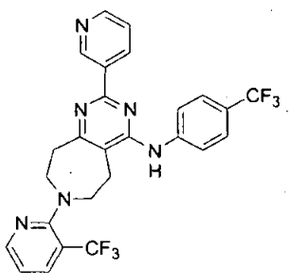
MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{35}F_3N_6O_2$, 568.27; m/z

encontrada, 569.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.39 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 12H).

EJEMPLO 176

Sal del ácido trifluoroacético de 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



Un frasco de microondas que contenía [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 (ejemplo 53; 100 mg, 0.20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7.3 mg, 0.008 mmol), tri-(2-furil)fosfina (7.4 mg, 0.032 mmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (49 mg, 0.260 mmol), y ácido 3-piridil-borónico (27 mg, 0.22 mmol), se selló y se purgó con N_2. Al terminar la purga con N_2, se le agregó THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra diatomea, se concentró, y se

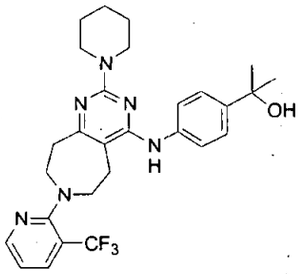
purificó directamente usando HPLC preparativa (las condiciones del ejemplo 54), para dar el compuesto del título (40 mg, 40%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530.17; m/z encontrada, 531.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (MeOD): 9.32-9.28 (m, 1H), 8.54-8.36 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H).

EJEMPLO 177

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



A una solución de bromuro de metilmagnesio (170 mL de una solución 3.0 M en Et_2O, 0.51 mmol) en THF, a 0 °C, se le agregó una solución de 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 (ejemplo 156; 59.8 mg, 0.117 mmol) en THF. La solución se dejó calentar a t.a. durante 1 h y se agitó a t.a. durante 5 min más. La mezcla de reacción se inactivó entonces con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

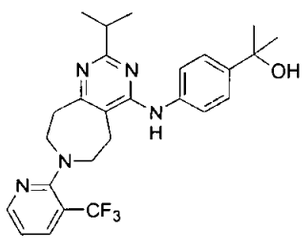
combinada se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (51 mg, 83%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{33}F_3N_6O$, 526.27; m/z encontrada, 527.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.77-3.69 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.66-1.60 (m, 6H), 1.54 (s, 6H).

EJEMPLO 178

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



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 167, empezando con 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]etanona (ejemplo 96).

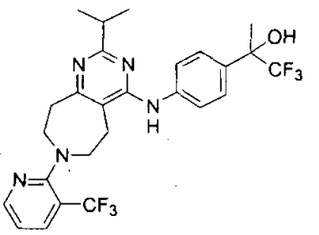
MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_5O$, 485.24; m/z encontrada, 486.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz,

1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 179

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



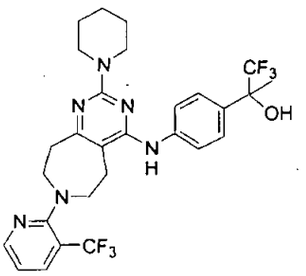
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 167, empezando con 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona (preparada de forma análoga al ejemplo 1).

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}F_6N_5O$, 539.21; m/z encontrada, 540.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.40 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 180

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



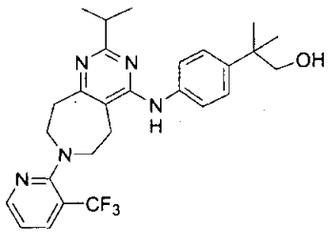
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 167, empezando con 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona (preparada de forma análoga al ejemplo 1).

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{30}F_6N_6O$, 580.24; m/z encontrada, 581.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 6H).

EJEMPLO 181

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



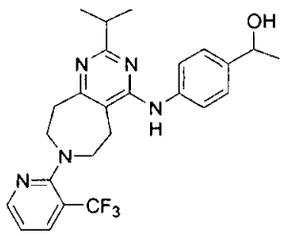
A una solución de 2-metil-2-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)fenil]propanoato de metilo (ejemplo 174, 73 mg, 0.14 mmol) en THF, se le agregó $LiAlH_4$ (14.2 mg, 0.374 mmol). Después de agitar a t.a. durante 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_4. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un tapón de tierra diatomea y se concentró. El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (45.4 mg, 66%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_5O$, 499.26; m/z encontrada, 500.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 6H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.34 (d, 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 182

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



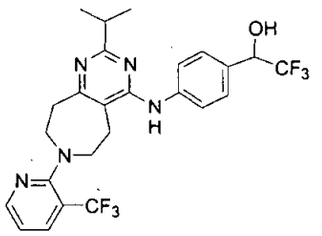
A una solución de 1-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)fenil]etanona (ejemplo 96; 37 mg, 0.079 mmol) en MeOH, se le agregó $NaBH_4$ (4.1 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 4 h y después se concentró. El residuo se redisolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó y se concentró El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (32.1 mg, 86%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_3N_5O$, 471.22; m/z encontrada, 472.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 183

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



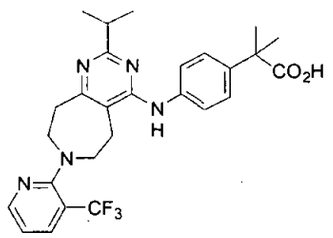
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 172, empezando con 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona (*preparada de forma análoga al ejemplo 1*).

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_5O$, 525.20; m/z encontrada, 526.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.32-8.30 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 6H).

EJEMPLO 184

Acido 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



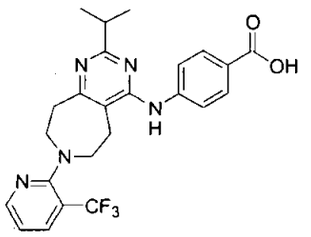
A una solución de 2-metil-2-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)fenil]propanoato de metilo (ejemplo 174; 63 mg, 0.12 mmol) en THF:H_2O 1:2 (3 mL:6 mL), se le agregó hidróxido de litio monohidratado (8.0 mg, 0.19 mmol). La reacción se calentó at 60 °C durante 5 h. El THF se removió bajo presión reducida y la solución resultante se acidificó a pH neutro con HCl ac. 10%. Después, la solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y el producto se secó y se concentró El residuo crudo se purificó (FCC) para dar el compuesto del título (37 mg, 60%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{30}F_3N_5O_2$, 513.24; m/z encontrada, 514.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.45-8.42 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 185

Sal del ácido trifluoroacético de 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



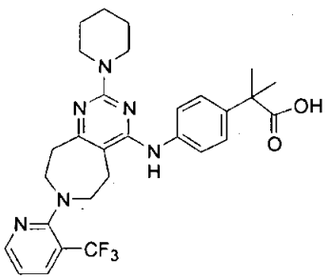
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 184, empezando con 4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)benzoato de metilo (ejemplo 103) y se purificó usando HPLC preparativa.

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$, 471.19; m/z encontrada, 472.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 3H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 186

Acido 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



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 184, empezando con 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 (ejemplo 174).

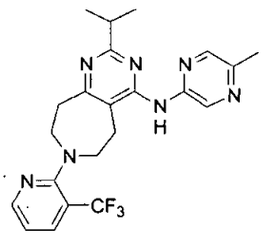
MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_2$, 554.26; m/z encontrada, 555.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 12H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 187-190 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 17, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso E.

EJEMPLO 187

Sal clorhidrato de 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

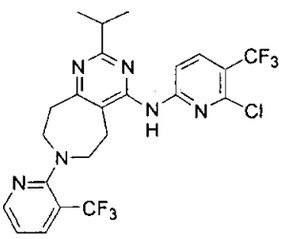


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_3N_7$, 443.20; m/z encontrada, 444.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 9.15-9.13 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 188

Sal clorhidrato de 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

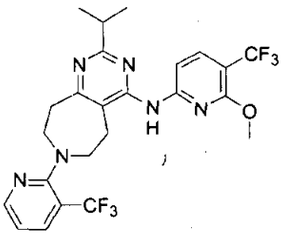


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_6N_6$, 530.14; m/z encontrada, 531.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.57-8.52 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 4H), 3.21-3.13 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

EJEMPLO 189

Sal clorhidrato de [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

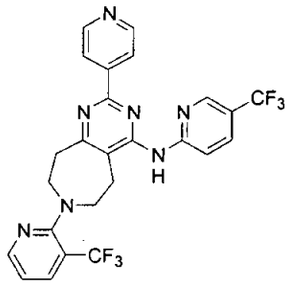


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526.19; m/z encontrada, 527.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.48-8.45 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 6H).

EJEMPLO 190

Sal del ácido trifluoroacético de 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



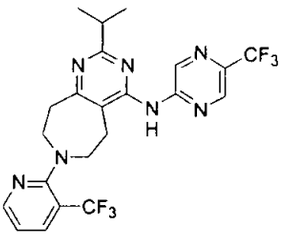
MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}F_6N_7$, 531.16; m/z encontrada, 532.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.96-8.92 (m, 2H), 8.92-8.89 (m, 2H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H).

Los compuestos de los ejemplos 191-192 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 17, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso E, y sustituyendo el $Pd(OAc)_2$ con $Pd_2(dba)_3$ (5 mol %) y el DCPB con 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno (Qphos, 10 mol %).

EJEMPLO 191

[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

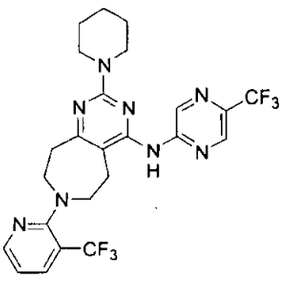


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}F_6N_7$, 497.18; m/z encontrada, 498.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 10.02-10.01 (m, 1H), 8.56-8.55 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 192

[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



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_8$, 538.20; m/z

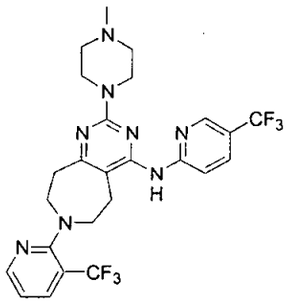
encontrada, 539.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 9.76-9.73 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 6H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 193-197 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 39, reemplazando adecuadamente las carboximidamidinas en el paso A y las aminas en el paso C.

EJEMPLO 193

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



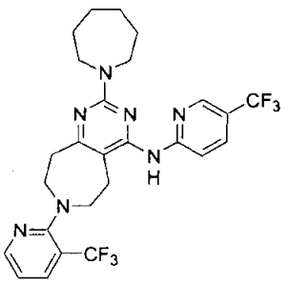
MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_6N_8$, 552.22; m/z encontrada, 553.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.50-8.48 (m, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 4H),

3.13-3.08 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

EJEMPLO 194

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

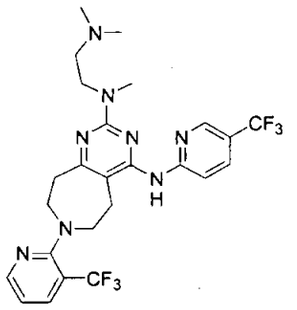


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}F_6N_7$, 551.22; m/z encontrada, 552.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.59-3.52 (m, 4H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 195

N^2-[2-(Dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

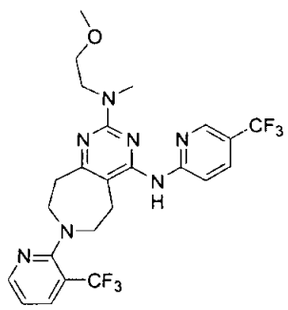


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_6N_8$, 554.23; m/z encontrada, 555.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

EJEMPLO 196

N^2-Metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

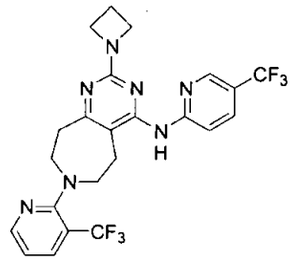


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_6N_7O$, 541.20; m/z encontrada, 542.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H).

EJEMPLO 197

Sal del ácido trifluoroacético de 2-azetidin-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



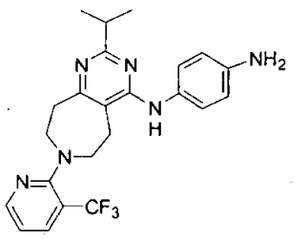
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_6N_7$, 509.18; m/z encontrada, 510.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.69 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 198-201 se prepararon usando métodos de reducción análogos a los que se describen en la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. 2000/006150343.

EJEMPLO 198

Sal del ácido trifluoroacético de 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



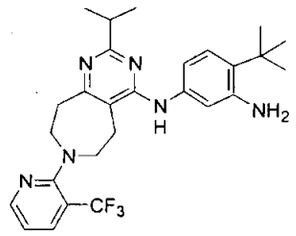
El compuesto del título se preparó de 2-(1-metiletil)-N-(4-nitrofenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-amina (ejemplo 136).

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_6$, 442.21; m/z encontrada, 443.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 199

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



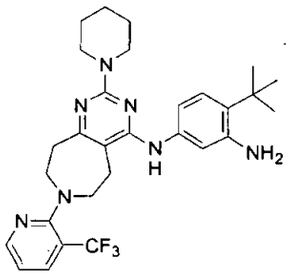
El compuesto del título se preparó de N-[4-(1,1-dimetiletil)-3-nitrofenil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (ejemplo 143).

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{33}F_3N_6$, 498.27; m/z encontrada, 499.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.31-8.29 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.82-3.70 (br s, 2H), 3.59-3.51 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 200

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



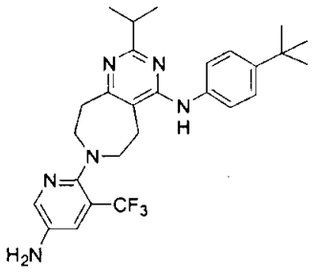
El compuesto del título se preparó de N-[4-(1,1-dimetiletil)-3-nitrofenil]-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (ejemplo 159).

MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{36}F_3N_7$, 539.30; m/z encontrada, 540.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 6H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.43 (s, 9H).

EJEMPLO 201

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



El compuesto del título se preparó de 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 (ejemplo 290).

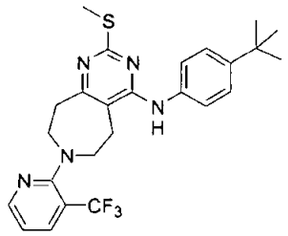
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{33}F_3N_6$, 498.27; m/z encontrada, 499.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 7.99-7.95 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 3.19-3.12 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 9H), 1.35-1.30 (m, 6H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 202-206 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 52, reemplazando adecuadamente las amidinas en el paso A y las aminas en el paso C.

EJEMPLO 202

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

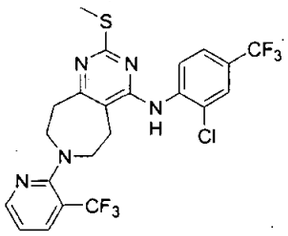


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_3N_5S$, 487.20; m/z encontrada, 488.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

EJEMPLO 203

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

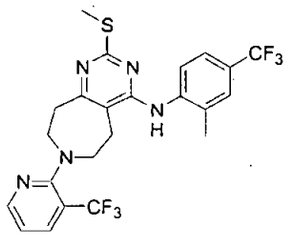


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}ClF_6N_5S$, 533.09; m/z encontrada, 534.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO): 9.48 (s, 1H), 9.16-9.14 (m, 1H), 8.74-8.71 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 4H), 2.91 (s, 3H).

EJEMPLO 204

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

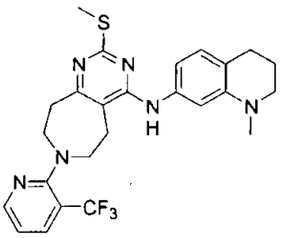


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_6N_5S$, 513.14; m/z encontrada, 514 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.42 (bs, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

EJEMPLO 205

2-(Metilsulfanil)-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluoro-metil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina

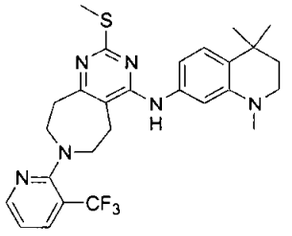


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}F_3N_6S$, 500.20; m/z encontrada, 501 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.41 (bs, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H).

EJEMPLO 206

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



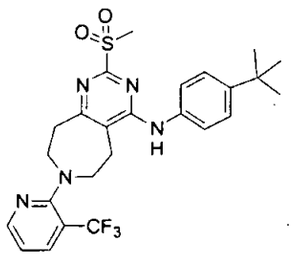
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6S$, 528.23; m/z encontrada, 529 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.41 (bs, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

Los compuestos de los ejemplos 207-211 se sintetizaron de manera similar al ejemplo 53, reemplazando adecuadamente las aminas en el paso C del ejemplo 52.

EJEMPLO 207

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



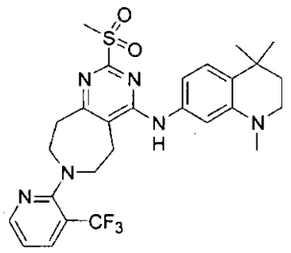
El compuesto del título se preparó empezando con N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (ejemplo 202).

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_3N_5O_2S$, 519.19; m/z encontrada, 520.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

EJEMPLO 208

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



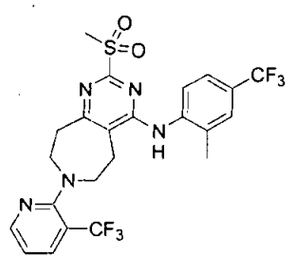
El compuesto del título se preparó empezando con 2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (ejemplo 206).

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$, 560.22; m/z encontrada, 561 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 0.6 H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 0.4H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.07-7.94 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.75-5.40 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.68-3.47 (m, 7H), 3.44-3.21 (m, 4H), 2.90 (s, 1.5 H), 2.87 (s, 1.5H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 1.5H), 1.35 (s, 1.5H).

EJEMPLO 209

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



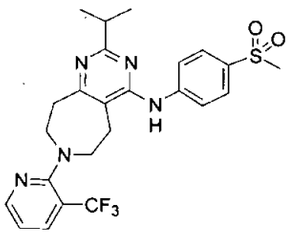
El compuesto del título se preparó empezando con 2-(metilsulfanil)-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (ejemplo 204).

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_6N_5O_2S$, 545.13; m/z encontrada, 546 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 6.71 (bs, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

EJEMPLO 210

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



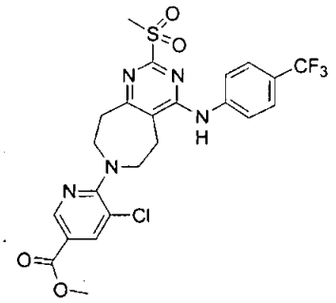
El compuesto del título se preparó empezando con 2-(1-metiletil)-N-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (ejemplo 135).

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}F_3N_5O_2S$, 505.18; m/z encontrada, 506.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 5H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 211

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



El compuesto del título se preparó empezando con 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 (ejemplo 303).

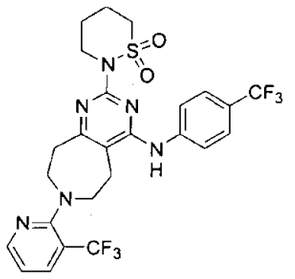
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_3N_5O_4S$, 555.10; m/z encontrada, 556.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.50 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 212-277 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 55, reemplazando adecuadamente las aminas.

EJEMPLO 212

Sal del ácido trifluoroacético de 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

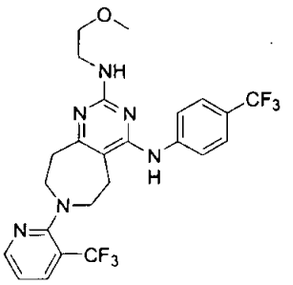


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6O_2S$, 586.16; m/z encontrada, 587.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 9.89-9.69 (m, 1H), 8.49-8.34 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.28-3.08 (m, 4H), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H).

EJEMPLO 213

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-[2-(metiloxi)etil]-N^4-[4-(trifluorometil)-fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

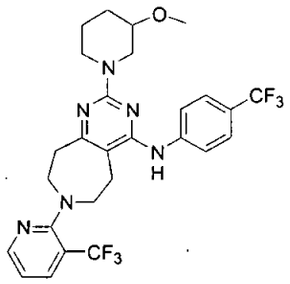


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526.19; m/z encontrada, 527.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 6H), 3.33-3.31 (m, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H).

EJEMPLO 214

Sal del ácido trifluoroacético de 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

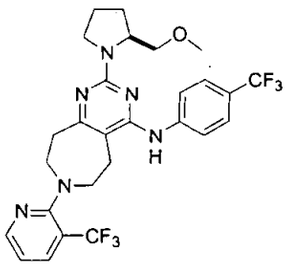


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566.22; m/z encontrada, 567.6 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.47-8.43 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.17-7.10 (m, 1H), 3.91-3.67 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 5H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 1H).

EJEMPLO 215

Sal del ácido trifluoroacético de 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

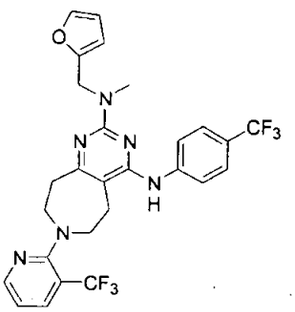


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566.22; m/z encontrada, 567.6 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.66-3.37 (m, 9H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.23-1.90 (m, 4H).

EJEMPLO 216

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-(furan-2-ilmetil)-N^2-metil-N^4-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

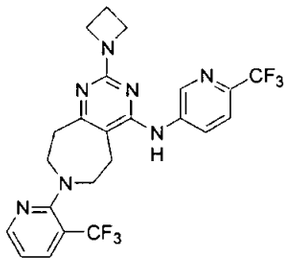


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{24}F_6N_6O$, 562.19; m/z encontrada, 563.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 2H).

EJEMPLO 217

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

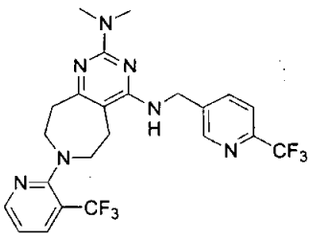


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_6N_7$, 509.18; m/z encontrada, 510.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (DMSO): 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.00-2.96 (m, 4H), 2.27-2.22 (m, 2H).

EJEMPLO 218

Sal del ácido trifluoroacético de N^2,N^2-dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



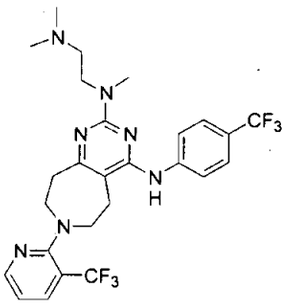
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}F_6N_7$, 511.19; m/z

encontrada, 512.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.13 (s, 6H), 2.96-2.93 (m, 2H).

EJEMPLO 219

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-N^4-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

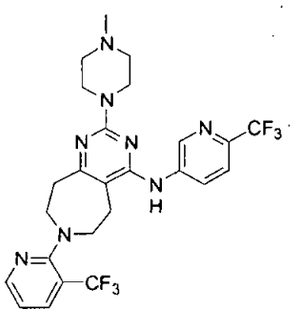


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{29}F_6N_7$, 553.24; m/z encontrada, 554.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.48-8.45 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.57 (s, 6H).

EJEMPLO 220

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

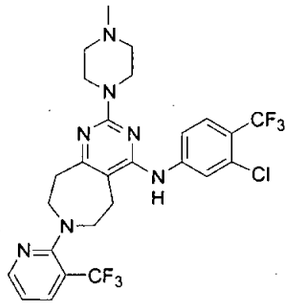


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_6N_8$, 552.22; m/z encontrada, 553.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

EJEMPLO 221

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

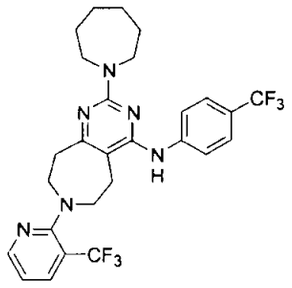


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}ClF_6N_7$, 585.18; m/z encontrada, 586.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

EJEMPLO 222

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

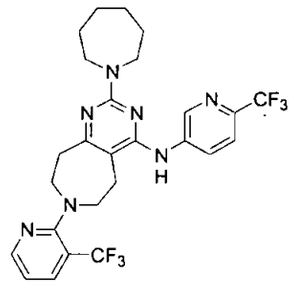


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550.23; m/z encontrada, 551.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.65-1.47 (m, 4H).

EJEMPLO 223

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

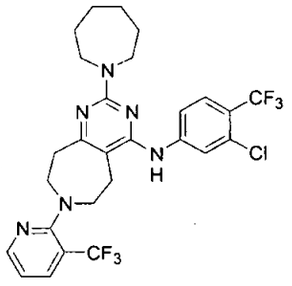


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}F_6N_7$, 551.22; m/z encontrada, 552.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.60-1.49 [(m, 4H) coincidente con un pico de agua].

EJEMPLO 224

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

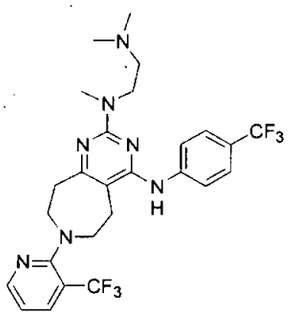


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}ClF_6N_6$, 584.19; m/z encontrada, 585.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m, 1H), 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.80-3.68 (m, 4H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.61-1.50 [(m, 4H) coincidente con un pico de agua].

EJEMPLO 225

N^2-[2-(Dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

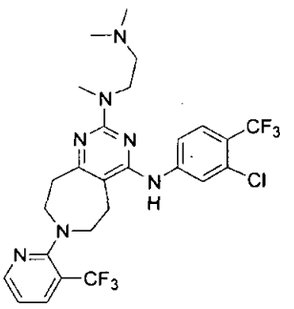


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_6N_8$, 554.23; m/z encontrada, 555.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.77 (s, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 6H).

EJEMPLO 226

N^4-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

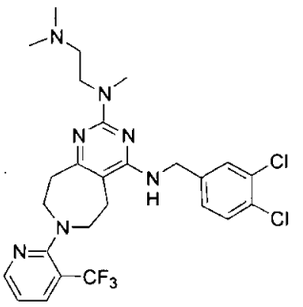


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}ClF_6N_7$, 587.20; m/z encontrada, 588.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.28 (s, 6H).

EJEMPLO 227

Sal del ácido trifluoroacético de N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

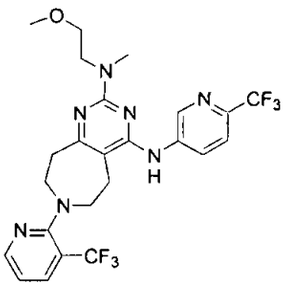


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{30}Cl_2F_3N_7$, 567.19; m/z encontrada, 568.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.42 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.78 (s, 6H).

EJEMPLO 228

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

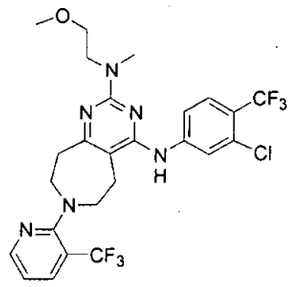


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_6N_7O$, 541.20; m/z encontrada, 542.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.65-3.53 (m, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 2H).

EJEMPLO 229

Sal del ácido trifluoroacético de N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

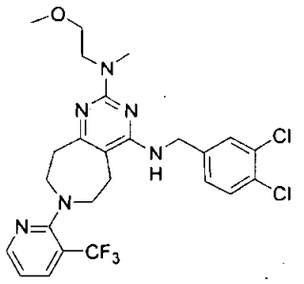


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}ClF_6N_6O$, 574.17; m/z encontrada, 575.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 2H).

EJEMPLO 230

Sal del ácido trifluoroacético de N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

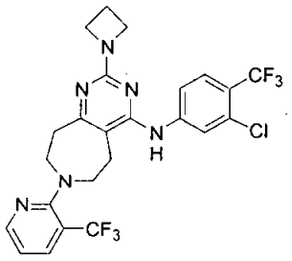


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_6O$, 554.16; m/z encontrada, 554.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.42-8.39 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H).

EJEMPLO 231

Sal del ácido trifluoroacético de 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

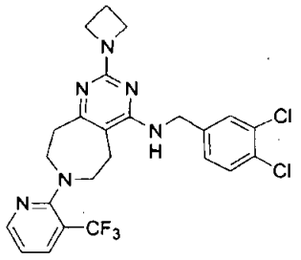


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}ClF_6N_6$, 542.14; m/z encontrada, 543.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.30 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H).

EJEMPLO 232

Sal del ácido trifluoroacético de 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

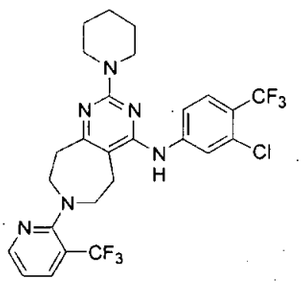


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_6$, 522.13; m/z encontrada, 523.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.43-8.35 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 4H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H).

EJEMPLO 233

Sal del ácido trifluoroacético de 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

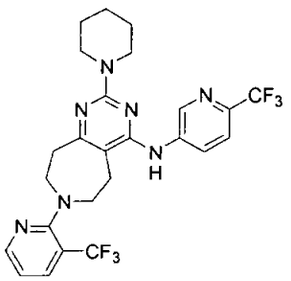


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}ClF_6N_6$, 570.17; m/z encontrada, 571.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 6H).

EJEMPLO 234

Sal del ácido trifluoroacético de 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

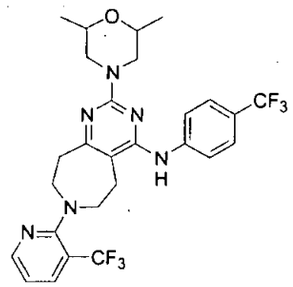


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_7$, 537.21; m/z encontrada, 538.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 6H).

EJEMPLO 235

Sal del ácido trifluoroacético de 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

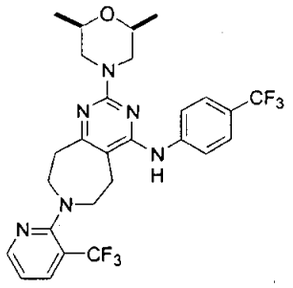


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566.22; m/z encontrada, 566.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (MeOD): 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.19 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 236

Sal del ácido trifluoroacético de 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

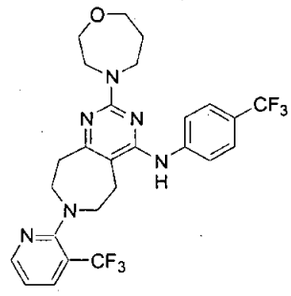


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566.22; m/z encontrada, 567.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.20 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.71-3.58 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 237

Sal de ácido trifluoroacético de 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

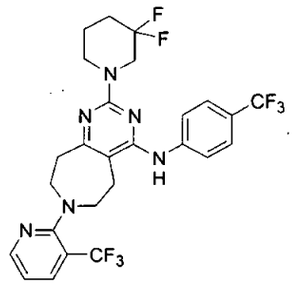


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.20; m/z encontrada, 553.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H).

EJEMPLO 238

Sal de ácido trifluoroacético de 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

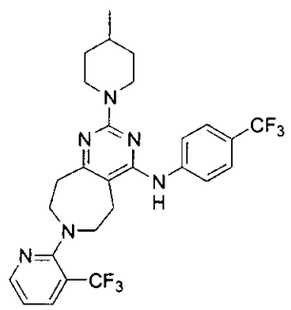


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}F_8N_6$, 572.19; m/z encontrada, 573.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.46-8.43 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.02 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H).

EJEMPLO 239

Sal de ácido trifluoroacético de 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

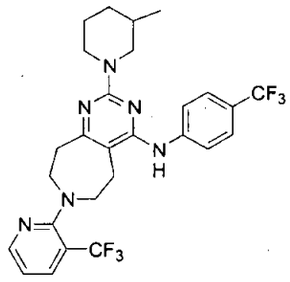


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550.2; m/z encontrada, 551.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.47-8.43 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 4H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.29-1.09 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 240

Sal del ácido trifluoroacético de 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

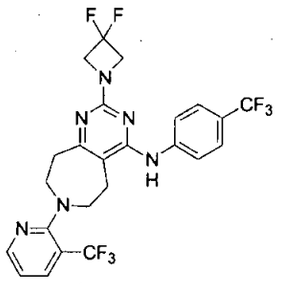


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550.2; m/z encontrada, 551.6 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.47-8.43 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.82-2.66 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.34-1.17 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

EJEMPLO 241

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

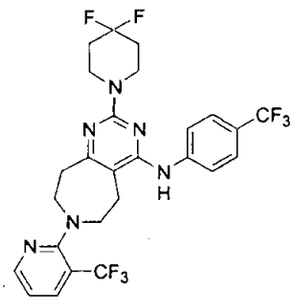


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}F_8N_6$, 544.16; m/z encontrada, 545.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H).

EJEMPLO 242

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

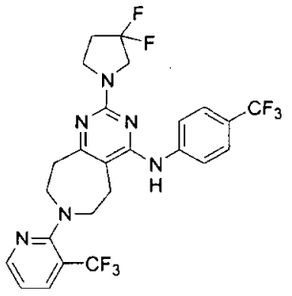


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}F_8N_6$, 572.19; m/z encontrada, 573.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 4H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H).

EJEMPLO 243

Sal de ácido trifluoroacético de 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

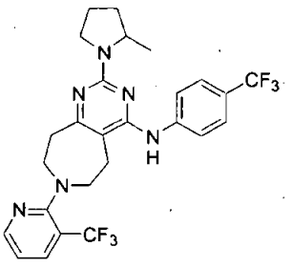


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}F_8N_6$, 558.18 m/z encontrada, 559.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.661 Hz, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H).

EJEMPLO 244

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

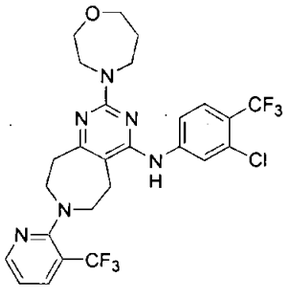


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6$, 536.21; m/z encontrada, 537.6 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.68-3.49 (m, 6H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 245

Sal de ácido trifluoroacético de 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

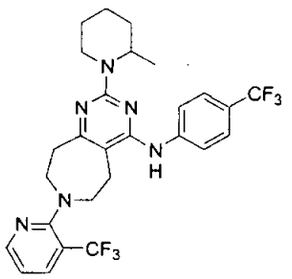


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}ClF_6N_6O$, 586.17; m/z encontrada, 587.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 6H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H).

EJEMPLO 246

Sal clorhidrato de 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

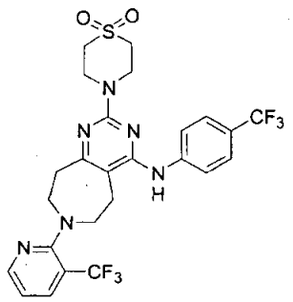


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550.23; m/z encontrada, 551.6 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 5H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

EJEMPLO 247

Sal del ácido trifluoroacético de 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

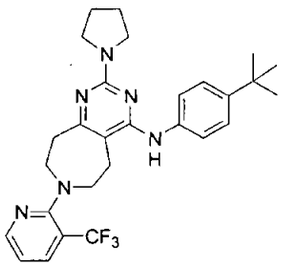


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6O_2S$, 586.16; m/z encontrada, 587.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($(CD_3)_2CO$): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.14-3.04 (m, 6H), 2.07-2.04 (m, 2H).

EJEMPLO 248

N-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-pirrolidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina



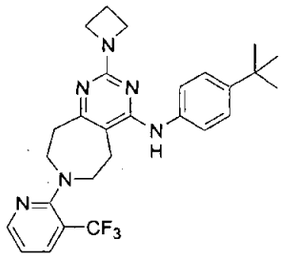
MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{33}F_3N_6$, 510.27; m/z

encontrada, 511.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.61-3.56 (m, 8H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 249

2-Azetidin-1-il-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

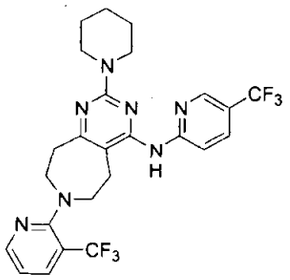


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6$, 496.26; m/z encontrada, 497.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.37 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

EJEMPLO 250

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

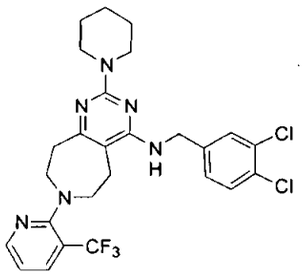


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_7$, 537.21; m/z encontrada, 538.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.49-8.47 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 6H).

EJEMPLO 251

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

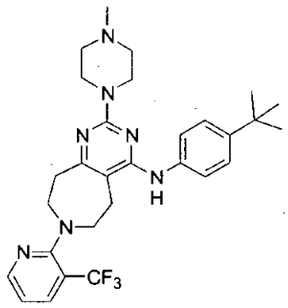


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}Cl_2F_3N_6$, 551.16; m/z encontrada, 551.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.36-8.35 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69-3.65 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 4H).

EJEMPLO 252

N-[4-(1,1-Dimetiletil)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

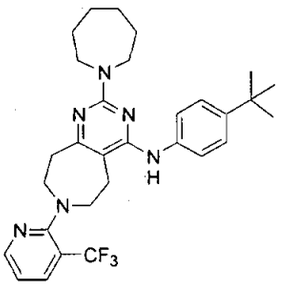


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{36}F_3N_7$, 539.30; m/z encontrada, 540.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 4H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

EJEMPLO 253

2-Azepan-1-il-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

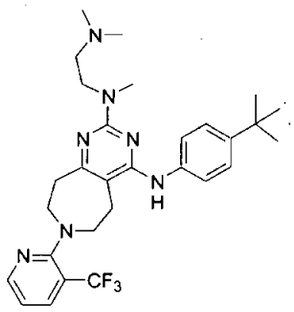


MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{37}F_3N_6$, 538.30; m/z encontrada, 539.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 254

N^2-[2-(Dimetilamino)etil]-N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

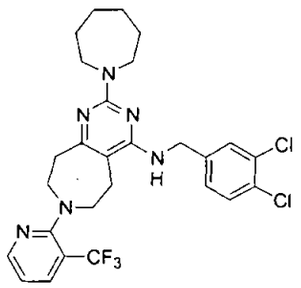


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{38}F_3N_7$, 541.31; m/z encontrada, 542.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.37 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.72-3.70, (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

EJEMPLO 255

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

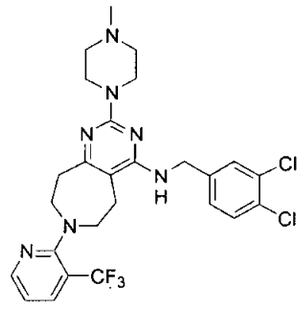


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}Cl_2F_3N_6$, 564.18; m/z encontrada, 565.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69-3.52 (m, 8H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.52-1.47 (m, 4H).

EJEMPLO 256

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

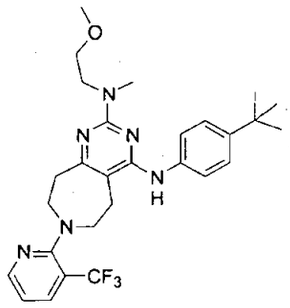


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}Cl_2F_3N_7$, 565.17; m/z encontrada, 566.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).

EJEMPLO 257

N^4-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

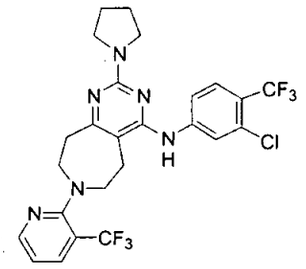


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{35}F_3N_6O$, 528.28; m/z encontrada, 529.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38-8.37 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

EJEMPLO 258

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

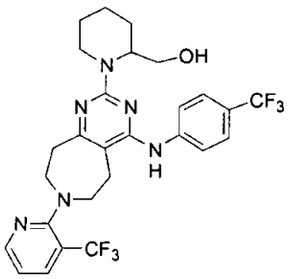


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}ClF_6N_6$, 556.16; m/z encontrada, 557.4 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 8H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 4H).

EJEMPLO 259

[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

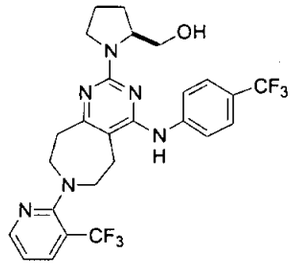


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566.22; m/z encontrada, 567.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.15-3.04 (m, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 5H).

EJEMPLO 260

Sal clorhidrato de [(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

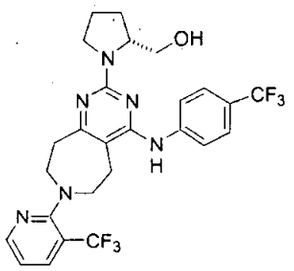


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.21; m/z encontrada, 553.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.48-8.45 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.87-3.49 (m, 8H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.23-1.85 (m, 4H).

EJEMPLO 261

Sal clorhidrato de [(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



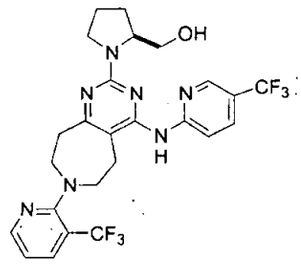
MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552.21; m/z

encontrada, 553.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.47-8.44 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.84-3.52 (m, 8H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.22-1.85 (m, 4H).

EJEMPLO 262

Sal clorhidrato de [(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

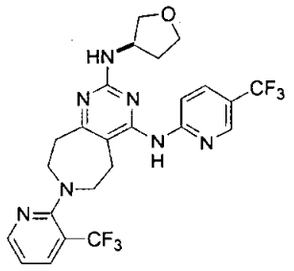


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_7O$, 553.20; m/z encontrada, 554.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.66-8.62 (m, 1H), 8.50-8.40 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 1H), 3.91-3.56 (m, 10H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 4H).

EJEMPLO 263

N^2-[(3R)-Tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

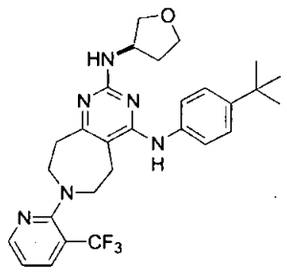


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_7O$, 539.19; m/z encontrada, 540.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.56-8.54 (m, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H).

EJEMPLO 264

N^4-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

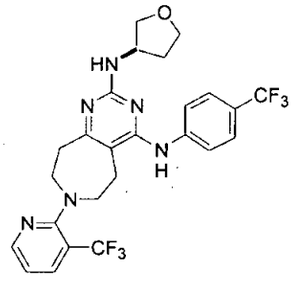


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{33}F_3N_6O$, 526.27; m/z encontrada, 527.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.33-8.32 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.22 (s, 9H).

EJEMPLO 265

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-(tetrahidro-furan-3-il)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

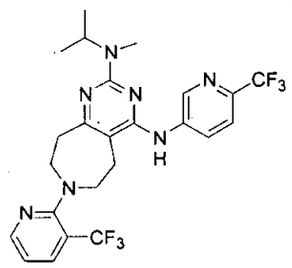


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}F_6N_6O$, 538.19; m/z encontrada, 539.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.49-8.46 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H).

EJEMPLO 266

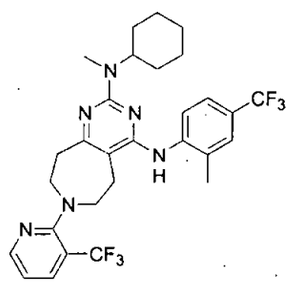
N^2-Metil-N^2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_6N_7$, 525.21; m/z encontrada, 526.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 267

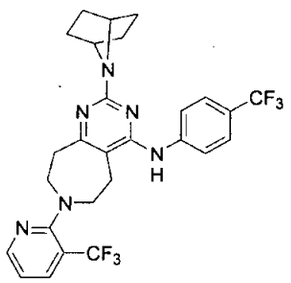
N^2-Ciclohexil-N^2-metil-N^4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina



MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{32}F_6N_6$, 578.26; m/z encontrada, 579.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 268

2-(7-Azabiciclo[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

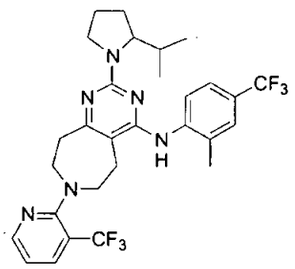


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{26}F_6N_6$, 548.521 m/z encontrada, 549.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 4H).

EJEMPLO 269

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

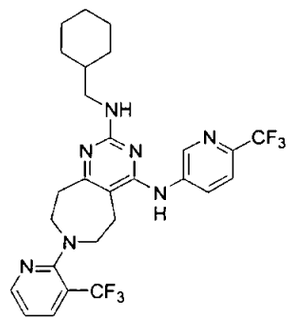


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{32}F_6N_6$, 578.26; m/z encontrada, 579.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H), 0.86 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 9.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 270

N^2-(Ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

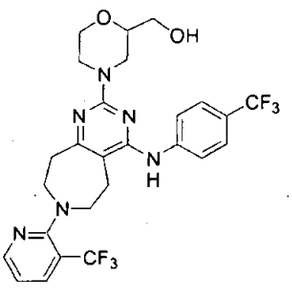


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}F_6N_7$, 565.24; m/z encontrada, 566.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.75 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H).

EJEMPLO 271

[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

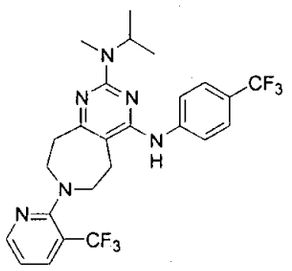


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O_2$, 568.20; m/z encontrada, 569.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.38 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.62 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 3H), 2.89-2.86 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H).

EJEMPLO 272

N^2-Metil-N^2-(1-metiletil)-N^4-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

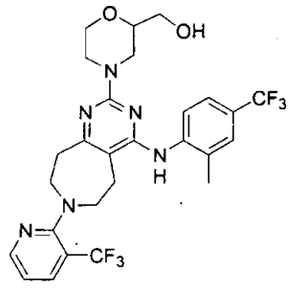


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}F_6N_6$, 524.21; m/z encontrada, 525.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

EJEMPLO 273

[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

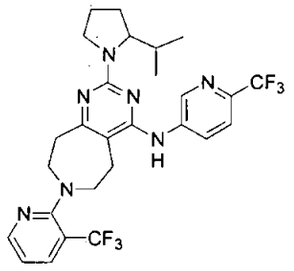


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O_2$, 582.22; m/z encontrada, 583.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 8.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 7H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (br s, 1H).

EJEMPLO 274

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

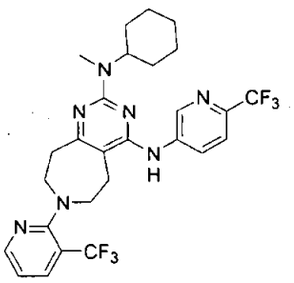


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}F_6N_7$, 565.24; m/z encontrada, 566.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 7H), 3.13-3.05 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.07 (2.04 (m, 1H).

EJEMPLO 275

N^2-Ciclohexil-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

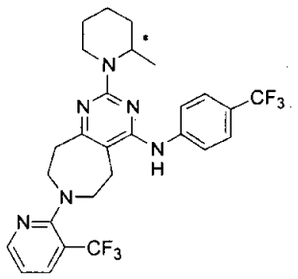


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}F_6N_7$, 565.24; m/z encontrada, 566.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.52-1.12 (m, 5H).

EJEMPLO 276

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

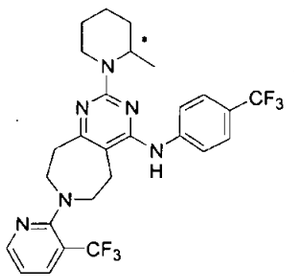


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550.23; m/z encontrada, 551.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.53-8.35 (m, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.07 (m, 1H), 3.59-2.87 (m, 12H), 2.02-1.52 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H). $[\alpha]^D_{20}$ = +58.2 (*c* = 0.005, MeOH).

EJEMPLO 277

2-[(2R o 2S)-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



MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550.23; m/z encontrada, 551.3 $[M+H]^+$.

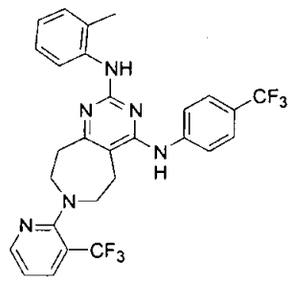
^{1}H RMN (CD_3OD): 8.54-8.33 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.89 Hz, 3H).

$[\alpha]^D_{20}$ = -53.8 (*c* = 0.005, MeOH).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 278-280 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 54, reemplazando adecuadamente las aminas.

EJEMPLO 278

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-(2-metilfenil)-N^4-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

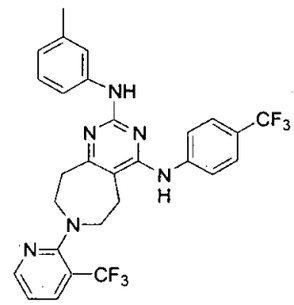


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{24}F_6N_6$, 558.19; m/z encontrada, 559.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

EJEMPLO 279

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-(3-metilfenil)-N^4-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina

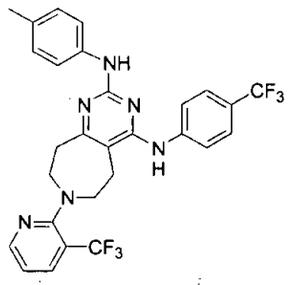


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{24}F_6N_6$, 558.20; m/z encontrada, 559.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

EJEMPLO 280

Sal del ácido trifluoroacético de N^2-(4-metilfenil)-N^4-[4-(trifluorometil)-fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-2,4-diamina



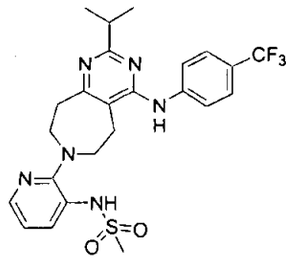
MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{24}F_6N_6$, 558.20; m/z encontrada, 559.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.46 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 281-295 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 26, reemplazando adecuadamente las 2-cloro-piridinas en el paso C y las anilinas en el paso E.

EJEMPLO 281

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



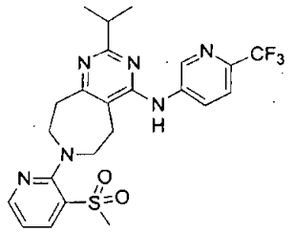
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los que describen Richardson, T.I. y otros, *J. Med. Chem.* 2004, *47*, 744), empezando con [7-(2-amino-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (ejemplo 84).

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}F_3N_6O_2S$, 520.20; m/z encontrada, 521.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.11 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.81-6.51 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 3H), 3.11-3.03 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 282

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



El compuesto del título se preparó de forma análoga a los métodos descritos en el ejemplo 26, sustituyendo con 2-cloro-3-metanosulfonil-piridina en el paso C (*J. Org. Chem.* 1979, 44(17), 3080-3082).

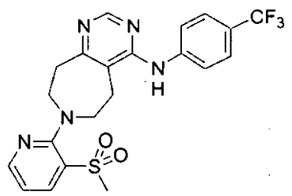
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_6O_2S$, 506.17; m/z encontrada, 507.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.78 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.96-5.78 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

2/2 108659

EJEMPLO 283

7-[3-(Metilsulfonil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina



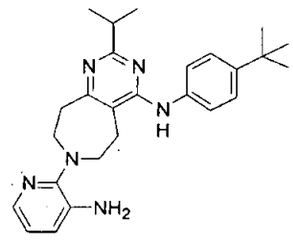
El compuesto del título se preparó de forma análoga a los métodos descritos en el ejemplo 26, sustituyendo con 2-cloro-3-metanosulfonil-piridina en el paso C (*J. Org. Chem.* 1979, 44(17), 3080-3082).

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2S$, 463.13; m/z encontrada, 464 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.66-8.60 (m, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.99 (s, 3H).

EJEMPLO 284

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

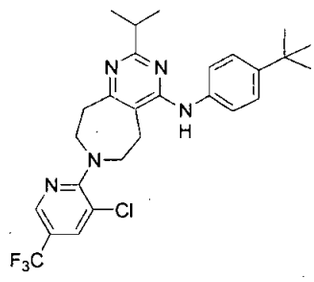


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{34}N_6$, 430.28; m/z encontrada, 431.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7.78 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H).

EJEMPLO 285

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



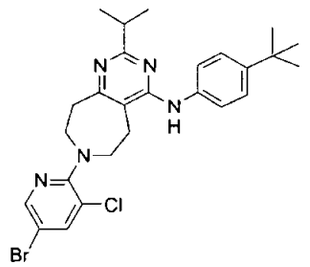
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}ClF_3N_5$, 517.22; m/z

encontrada, 518.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.26 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 3H), 1.43-1.26 (m, 6H).

EJEMPLO 286

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

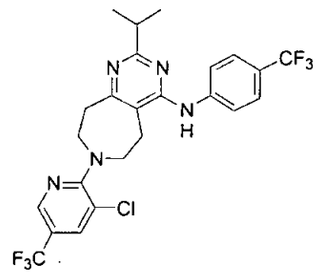


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{31}BrClN_5$, 527.15; m/z encontrada, 530.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.21-8.08 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.79-3.58 (m, 4H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H).

EJEMPLO 287

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

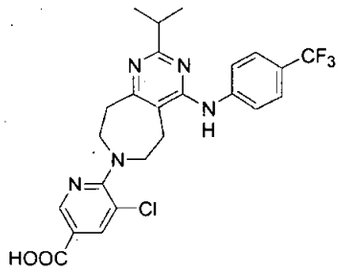


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}ClF_6N_5$, 529.15; m/z encontrada, 530.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.28 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 3.99-3.81 (m, 4H), 3.33-3.18 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 288

Sal del ácido trifluoroacético del 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

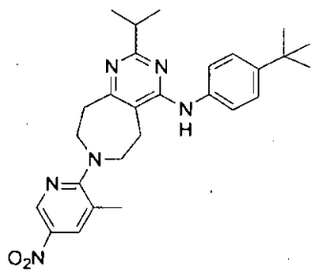


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}ClF_3N_5O_2$, 505.15; m/z encontrada, 506.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.75-8.57 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 4.08-3.82 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 289

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

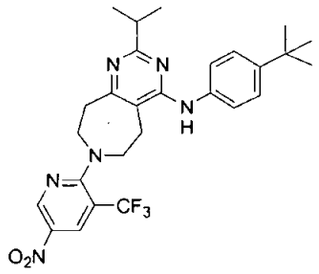


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{34}N_6O_2$, 474.27; m/z encontrada, 475.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.97-8.85 (m, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.34-1.33 (m, 9H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 290

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

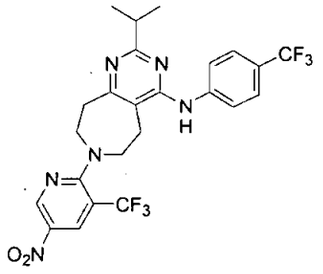


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$, 528.25; m/z encontrada, 529.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 9.12-9.01 (m, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 1.34-1.32 (m, 9H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 291

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

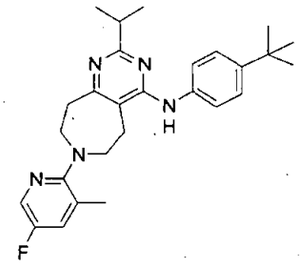


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_6N_6O_2$, 540.17; m/z encontrada, 541.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 9.14-9.04 (m, 1H), 8.64-8.56 (m, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 292

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



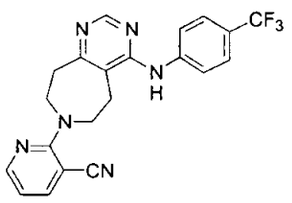
El compuesto del título se preparó de N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-7-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-amina (ejemplo 289), usando procedimientos análogos a los de US 2000/006150343, y Marsais, F. y otros, *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25(1), 81.

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{34}FN_5$, 447.28; m/z encontrada, 448.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.03-7.92 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 9H), 1.37-1.31 (m, 6H).

EJEMPLO 293

2-(4-{[4-(Trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]-azepin-7-il)piridin-3-carbonitrilo

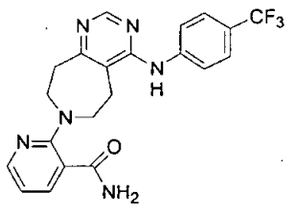


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}F_3N_6$, 410.15; m/z encontrada, 411.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.60 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78-6.66 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H).

EJEMPLO 294

Sal del ácido trifluoroacético de 2-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridin-3-carboxamida



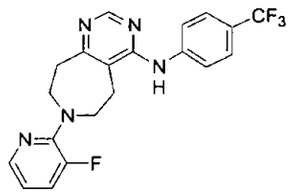
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428.16; m/z encontrada, 429.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (CD_3OD): 8.62 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H),

7.83 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H).

EJEMPLO 295

7-(3-Fluoropiridin-2-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina

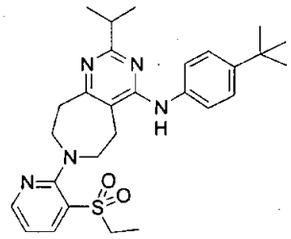


MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_5$, 403.14; m/z encontrada, 404.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.62 (s, 1H), 8.11-7.79 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 4H), 7.34-7.22 (m, 1H), 6.86-6.60 (m, 1H), 4.15-3.90 (m, 4H), 3.26-2.96 (m, 4H).

EJEMPLO 296

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



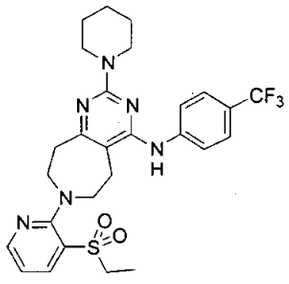
El compuesto del título se preparó de forma análoga a los métodos descritos en el ejemplo 26, sustituyendo con 2-cloro-3-etanosulfonil-piridina en el paso C (preparada usando métodos análogos a los de *J. Org. Chem.* 1979, 44(17), 3080-3082).

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{37}N_5O_2S$, 507.27; m/z encontrada, 508.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.44 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 15H).

EJEMPLO 297

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



El compuesto del título se preparó de forma análoga a los métodos descritos en el ejemplo 26, sustituyendo con 2-cloro-3-etanosulfonil-piridina en el paso C (preparada usando métodos análogos a los de *J. Org. Chem.* 1979, 44(17), 3080-3082).

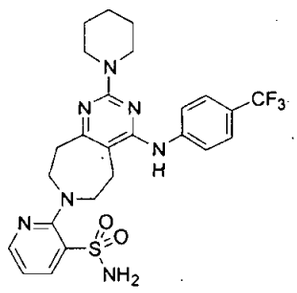
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$, 560.22; m/z encontrada, 561.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.44 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76-3.58 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 298-302 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 26, reemplazando adecuadamente las 2-cloro-piridinas (véase Cordi, A.A. y otros *Il Farmaco*, 2002, 57, 787) en el paso C, y las anilinas en el paso E.

EJEMPLO 298

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

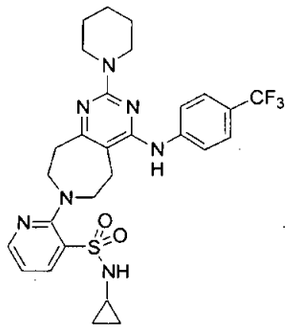


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}F_3N_7O_2S$, 547.20; m/z encontrada, 548.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.45 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.72-3.61 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 4H).

EJEMPLO 299

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

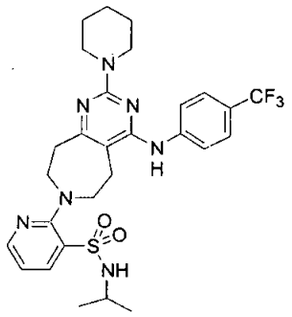


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{32}F_3N_7O_2S$, 587.23; m/z encontrada, 588.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.44 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.68-5.41 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 4H), 0.41-0.16 (m, 4H).

EJEMPLO 300

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

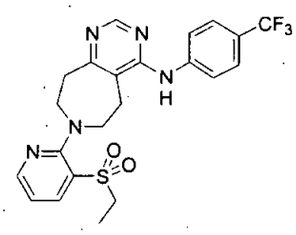


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{34}F_3N_7O_2S$, 589.24; m/z encontrada, 590.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 4H), 0.70 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

EJEMPLO 301

7-[3-(Etilsulfonil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina

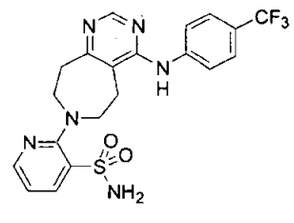


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2S$, 477.14; m/z encontrada, 478.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.63 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 302

2-(4-{[4-(Trifluorometil)fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridin-3-sulfonamida

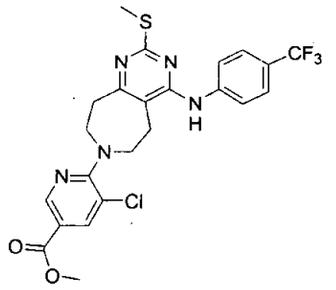


MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{19}F_3N_6O_2S$, 464.12; m/z encontrada, 465.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45-8.34 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H).

EJEMPLO 303

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



Paso A. Ester ter-butílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico. A una solución de éster 1-ter-butílico éster 4-etílico de ácido 5-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico (10.5 g, 0.04 mol) en EtOH (168 mL), se le agregó NaOEt (8.1 g, 0.12 mol) y tiourea (4.2 g, 0.06 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La reacción se enfrió, se trató con MeI (3.0 mL, 0.05 mol) gota agota, y se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH = 7 con HOAc (se formó un precipitado). El sólido se filtró para dar el compuesto del título (8.4 g, 73%), que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso B: Ester ter-butílico del ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico. A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico (1.2g, 3.86 mmol) en THF (129 mL), se le agregó KOtBu (518 mg, 4.63 mmol) a t.a. Después de 20 min, se le agregó N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1.9 g, 5.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h más a t.a. y después se concentró. El residuo se purificó (FCC) para producir el compuesto del título (1.4 g, 82%).

Paso C: (2-Metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]-azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina. Una solución que contenía éster ter-butílico del ácido metilsulfanil-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico (950 mg, 2.15 mmol), 4-trifluorometilanilina (0.6 mL, 4.74 mmol) y DMSO (8 mL), se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó y se concentró. El residuo se purificó (FCC; MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (422 mg, 55%).

Paso D. Una solución de (2-metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (187 mg, 0.53 mmol), éster metílico del ácido 5,6-dicloro-nicotínico (129 mg, 0.58 mmol), y Et_3N (0.2 mL, 1.58 mmol) en DMF (1.2 mL), se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó

(FCC) para dar el compuesto del título (203 mg, 74%).

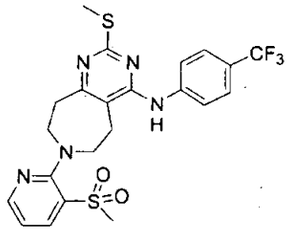
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_3N_5O_2S$, 523.11; m/z encontrada, 524.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.73-6.59 (m, 1H), 3.89-3.65 (m, 7H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 304-306 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 303, reemplazando adecuadamente las anilinas en el paso C y las 2-cloro-piridinas en el paso D.

EJEMPLO 304

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

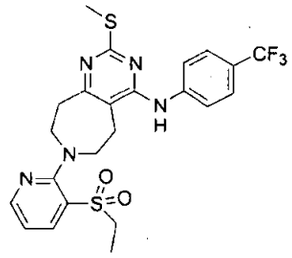


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2S_2$, 509.11; m/z encontrada, 510.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.62-8.49 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

EJEMPLO 305

[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

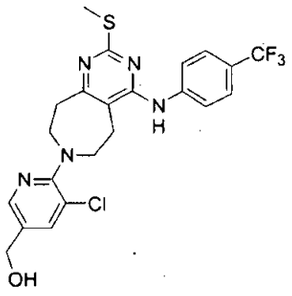


MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}F_3N_5O_2S_2$, 523.13; m/z encontrada, 524.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.62-8.46 (m, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 4H), 3.30-3.17 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 3H).

EJEMPLO 306

{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



El compuesto del título se preparó de forma análoga a la reportada, empezando con 5-cloro-6-[2-(metilsulfanil)-4-{[4-(trifluorometil)-

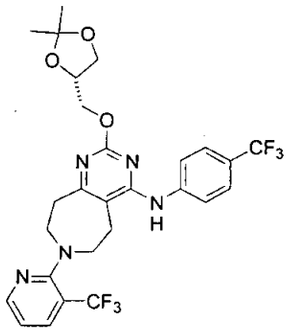
fenil]amino}-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 303) (Boechat, N. y otros, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6021).

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClF_3N_5OS$, 495.11; m/z encontrada, 496.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (MeOD): 8.38-8.26 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.79-4.69 (m, 2H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.41-3.27 (m, 4H), 2.68 (s, 3H).

EJEMPLO 307

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



A un matraz que contenía (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (116μL, 0.94 mmol) y DMF (1.0 mL) se le agregó una dispersión de NaH en aceite mineral (12.0 mg, 0.28 mmol). Después de 30 min, la mezcla se transfirió a un matraz que contenía [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 (ejemplo 53; 50 mg, 0.094 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 24 h.. La mezcla se enfrió, se diluyó con MeOH (1.0 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo 39 mg (70%) del compuesto del título.

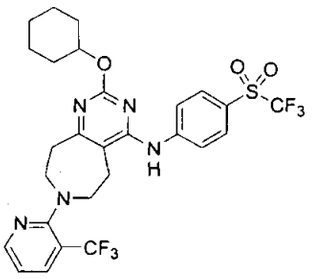
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3$, 583.20; m/z encontrada, 584.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.69 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 308-340 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 307, reemplazando adecuadamente los alcoholes.

EJEMPLO 308

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

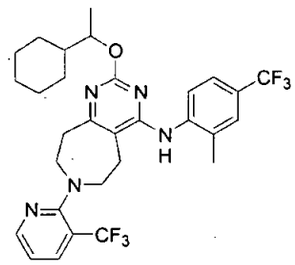


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3S$, 615.17; m/z encontrada, 616.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.69-1.63(m, 2H), 1.46-1.25 (m, 4H).

EJEMPLO 309

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

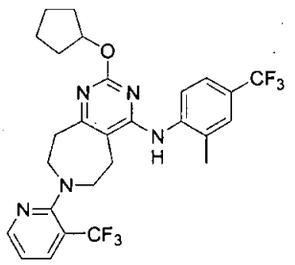


MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{33}F_6N_5O$, 593.26; m/z encontrada, 594.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 8.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.24 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.21-0.97 (m, 5H).

EJEMPLO 310

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

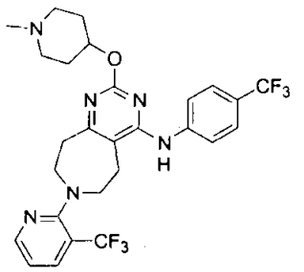


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O$, 551.21; m/z encontrada, 552.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 8.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.63-1.54 (m, 2H).

EJEMPLO 311

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

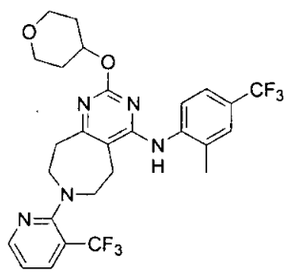


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566.22; m/z encontrada, 567.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.24 (br s, 1H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.46-3.05 (m, 6H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H).

EJEMPLO 312

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

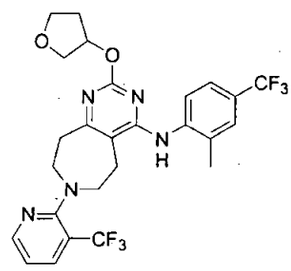


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_2$, 567.21; m/z encontrada, 568.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.38 (m, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H).

EJEMPLO 313

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

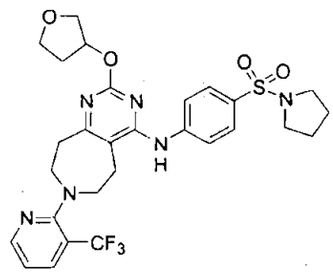


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_2$, 553.19; m/z encontrada, 554.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 4H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H).

EJEMPLO 314

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

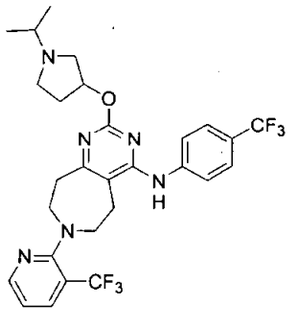


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}F_3N_6O_4S$, 604.21; m/z encontrada, 605.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.79 (d, J =11.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.70-3.90 (m, 4H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 4H).

EJEMPLO 315

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

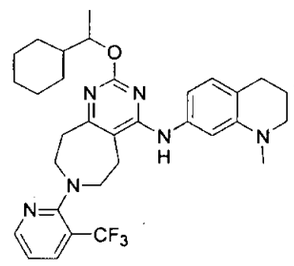


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{30}F_6N_6O$, 580.24; m/z encontrada, 581.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 6H).

EJEMPLO 316

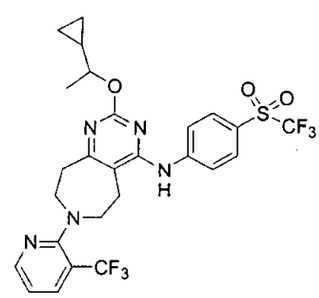
2-[(1-Ciclohexiletil)oxi]-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina



MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{39}F_3N_6O$, 580.31; m/z encontrada, 581.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 317

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

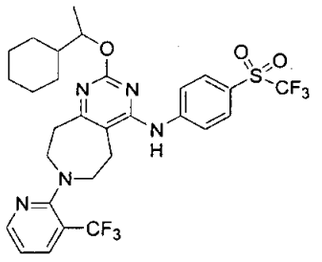


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S$, 601.16; m/z encontrada, 602.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 1.45 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.24-1.17 (m, 1H), 0.61-0.51 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 1H), 0.34-0.29 (m, 1H).

EJEMPLO 318

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

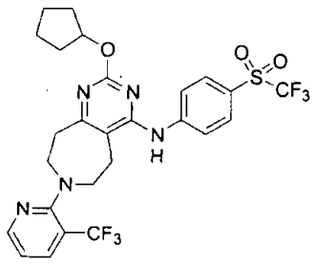


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{31}F_6N_5O_3S$, 643.21; m/z encontrada, 644.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.33 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.30-1.08 (m, 5H).

EJEMPLO 319

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

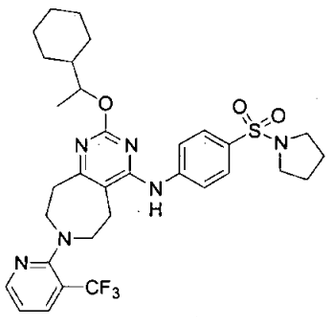


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S$, 601.16; m/z encontrada, 602.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H).

EJEMPLO 320

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

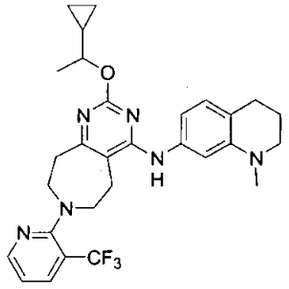


MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{39}F_3N_6O_3S$, 644.28; m/z encontrada, 645.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.27-3.23 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 7H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.27-1.04 (m, 5H).

EJEMPLO 321

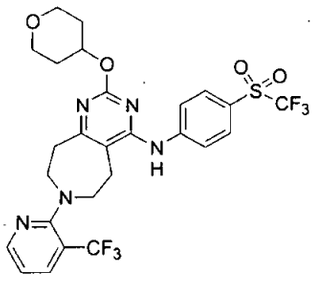
2-[(1-Ciclopropiletil)oxi]-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina



MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{39}F_3N_6O$, 580.7; m/z encontrada, 581.4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 322

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

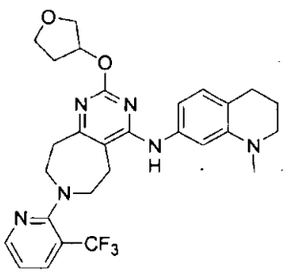


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_4S$, 617.15; m/z encontrada, 618.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.40 (m, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 6H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H).

EJEMPLO 323

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

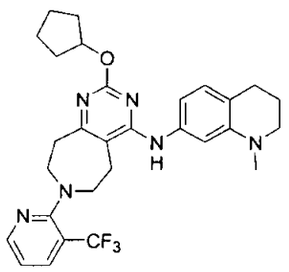


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$, 540.24; m/z encontrada, 541.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H).

EJEMPLO 324

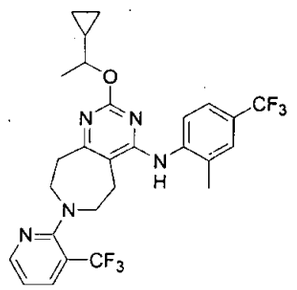
2-(Ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina



MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O$, 538.27; m/z encontrada, 539.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 325

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

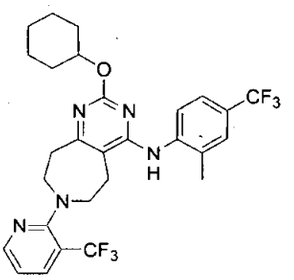


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O$, 551.21; m/z encontrada, 552.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 1H), 0.55-0.43 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 1H), 0.25-0.19 (m, 1H).

EJEMPLO 326

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

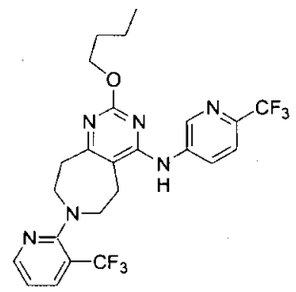


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}F_6N_5O$, 565.23; m/z encontrada, 566.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 5H).

EJEMPLO 327

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

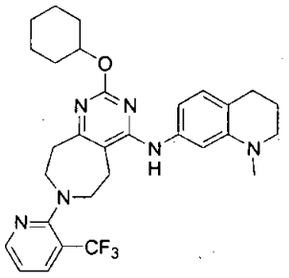


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526.19; m/z encontrada, 527.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 328

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

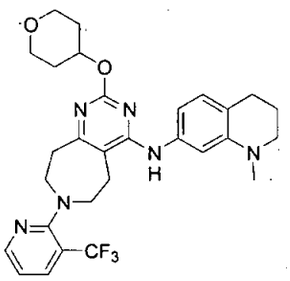


MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{35}F_3N_6O$, 552.28; m/z encontrada, 553.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.0 -1.94 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 3H), 1.37-1.26 (m, 3H).

EJEMPLO 329

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

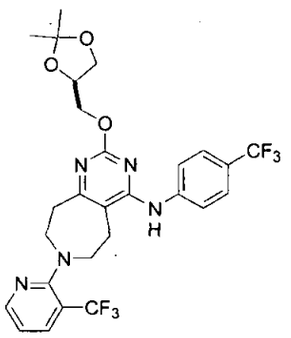


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_2$, 554.26; m/z encontrada, 555.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 6H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 5H), 2.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H).

EJEMPLO 330

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

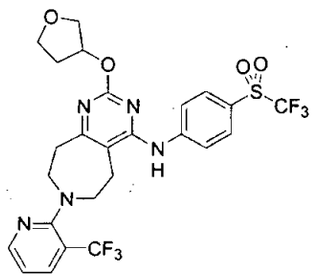


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3$, 583.20; m/z encontrada, 584.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.69 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

EJEMPLO 331

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

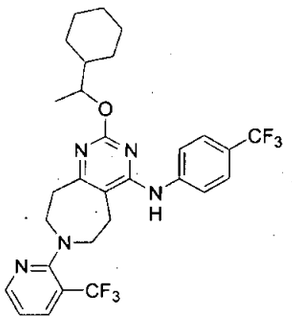


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}F_6N_5O_4S$, 603.14; m/z encontrada, 604.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.39 (m, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 2H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 4H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H).

EJEMPLO 332

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

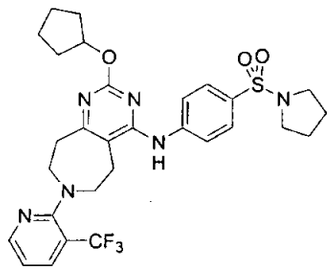


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{31}F_6N_5O$, 579.24; m/z encontrada, 580.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28-1.07 (m, 5H).

EJEMPLO 333

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

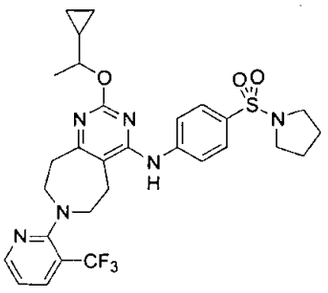


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$, 602.23; m/z encontrada, 603.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.79 (s, 4H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.27-3.23 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 9H), 1.66-1.58 (m, 3H).

EJEMPLO 334

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

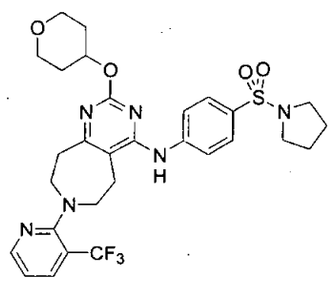


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$, 602.23; m/z encontrada, 603.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39-8.37 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.27-3.23 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.58-0.39 (m, 3H), 0.30-0.24 (m, 1H).

EJEMPLO 335

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

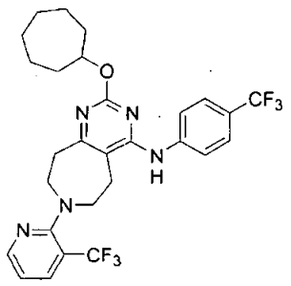


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_4S$, 618.22; m/z encontrada, 619.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 6H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H).

EJEMPLO 336

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

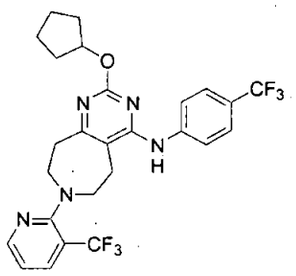


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}F_6N_5O$, 565.23; m/z encontrada, 566.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H).

EJEMPLO 337

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

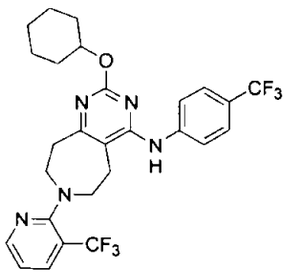


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O$, 537.20; m/z encontrada, 538.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.88-1.83 (2H), 1.65-1.62 (m, 2H).

EJEMPLO 338

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

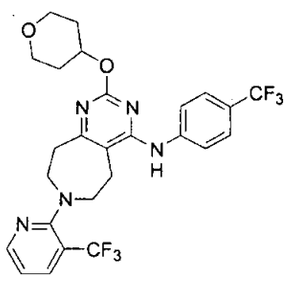


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O$, 551.21; m/z encontrada, 552.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 3H).

EJEMPLO 339

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

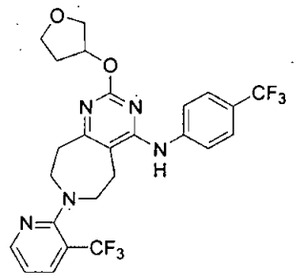


MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_2$, 553.19; m/z encontrada, 554.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.40 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 5H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H).

EJEMPLO 340

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



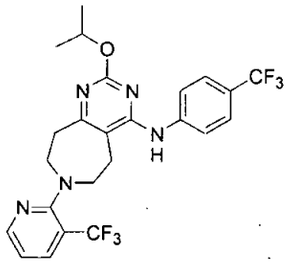
MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$, 539.18; m/z encontrada, 540.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.38 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 3H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos 341-343 se prepararon usando métodos análogos a los del ejemplo 307, reemplazando adecuadamente los alcoholes y usando el alcohol adecuado como disolvente.

EJEMPLO 341

Sal del ácido trifluoroacético de 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

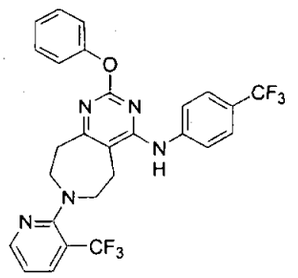


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5O$, 511.18; m/z encontrada, 512.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (MeOD): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 4H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 342

Sal del ácido trifluoroacético de 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

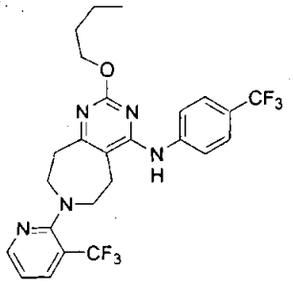


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{21}F_6N_5O$, 545.17; m/z encontrada, 546.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.48-8.46 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H).

EJEMPLO 343

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

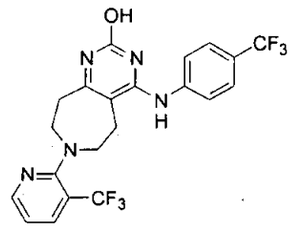


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_5O$, 525.20; m/z encontrada, 526.1 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.37 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 344

Sal del ácido trifluoroacético de 4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-ol



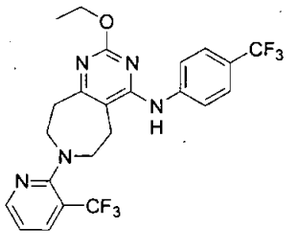
Una solución de [2-metanosulfonil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (ejemplo 53; 112 mg, 0.21 mmol) y NaOH (25 mg, 0.63 mmol) en H_2O/dioxano 1:3 (4 mL), se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se acidificó con TFA (3 gotas), y se purificó directamente usando HPLC preparativa (condiciones del ejemplo 54), para dar el compuesto del título (60 mg, 98%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}F_6N_5O$, 469.13; m/z encontrada, 470.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.46-8.41 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 4H), 7.09 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H).

EJEMPLO 345

Sal del ácido trifluoroacético de 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



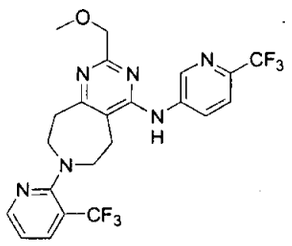
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 62.

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_6N_5O$, 497.17; m/z encontrada, 498.4 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 346

Sal del ácido trifluoroacético de 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



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los que se describen en el ejemplo 39, con las siguientes modificaciones en el paso A:

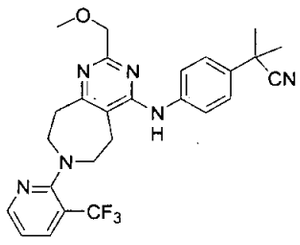
Paso A. 2-Hidroximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. A una solución de NaOMe (1.9 mL) en MeOH (0.5 mL) se le agregó éster etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepan-4-carboxílico (intermediario B; 285 mg, 0.96 mmol), seguido por 2-cloro-acetamidina (149 mg, 1.16 mmol). Después de calentar a 100 °C en un microondas durante 15 min, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se secó, se concentró y se purificó directamente usando HPLC preparativa (las condiciones del ejemplo 54), para dar el compuesto del título (86 mg, 26%).

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_6N_6O$, 498.16; m/z encontrada, 499.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H).

EJEMPLO 347

Sal del ácido trifluoroacético de 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



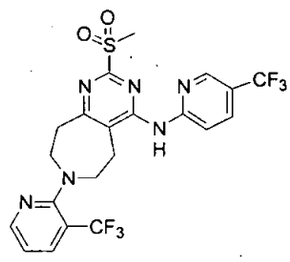
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los del ejemplo 346, reemplazado adecuadamente las anilinas en el paso E.

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}F_3N_6O$, 496.22; m/z encontrada, 497.5 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN (MeOD): 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.14 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 1.75 (s, 6H).

EJEMPLO 348

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



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al ejemplo 53, con las siguientes modificaciones en el paso C del ejemplo 52:

Paso C. A una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (400 mg, 1.07 mmol), 4-trifluorometil-amino-piridina (208 mg, 1.28 mmol), y NaOtBu (144 mg, 1.5 mmol) en tolueno (4 mL), en un frasco de microondas, se le agregó una solución de $Pd(OAc)_2$ (3.7 mg, 0.016 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (DCPB) (11.9 mg, 0.034 mmol) en tolueno (1 mL). La mezcla se purgó con $N_{2(g)}$ y se calentó en el microondas a 200 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un tapón de tierra diatomea, y se concentró El residuo se purificó (FCC) para producir el compuesto del título (230 mg, 48%).

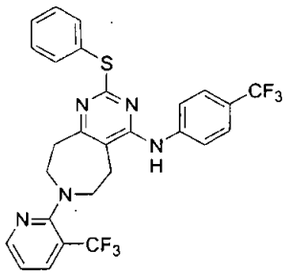
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_6N_6O_2S$, 532.11; m/z encontrada, 533.1 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H),

8.42-8.40 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H).

EJEMPLO 349

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



A un frasco de reacción de microondas se le agregó [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 (53 mg, 0.1 mmol), tiofenol (16 mg, 0.15 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 mg, 0.05 mmol), y DMF (0.4 mL). El frasco se tapó y la reacción se calentó por irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min; se filtró a través de un filtro de 0.45 μm, y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (columna Fenomenex Gemini 30 mm x 100 mm, gradiente de acetonitrilo en NH_4OH acuoso 20 mM). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (27 mg, 48%).

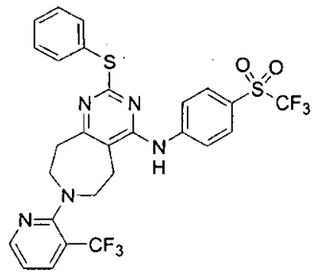
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{21}F_6N_5S$, 561.14; m/z encontrada, 562 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 6.58 (bs, 1H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H).

Los compuestos de los ejemplos 350-352 se sintetizaron de manera similar al ejemplo 349, reemplazando adecuadamente los tioles.

EJEMPLO 350

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

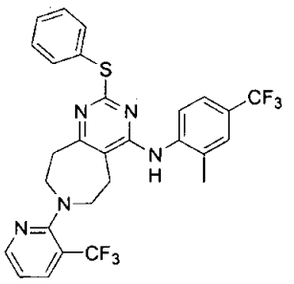


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{21}F_6N_5O_2S_2$, 625.10; m/z encontrada, 626 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 6.81 (bs, 1H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H).

EJEMPLO 351

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

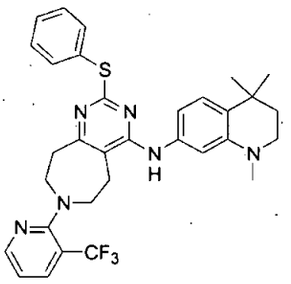


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}F_6N_5S$, 575.16; m/z encontrada, 576 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.43 (bs, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

EJEMPLO 352

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



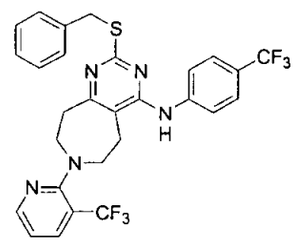
MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{33}F_3N_6S$, 590.24; m/z encontrada, 591 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.37 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 6.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.25 (s, 6H).

Los compuestos de los ejemplos 353-375 se sintetizaron de manera similar al ejemplo 349, reemplazando adecuadamente los tioles y sustituyendo el ácido p-toluenosulfónico con Cs_2CO_3 (4 equivalentes molares).

EJEMPLO 353

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

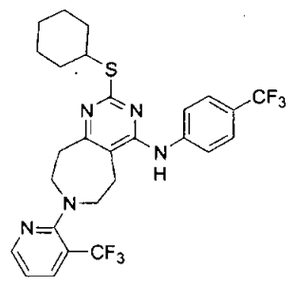


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}F_6N_5S$, 575.16; m/z encontrada, 576 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H).

EJEMPLO 354

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

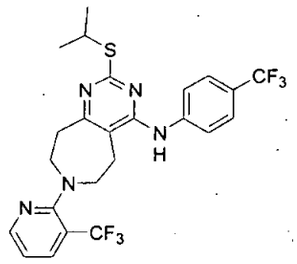


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5S$, 567.19; m/z encontrada, 568 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 3H).

EJEMPLO 355

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

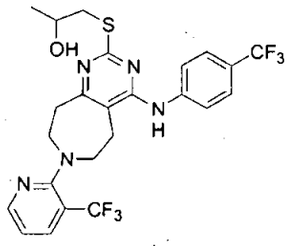


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5S$, 527.16; m/z encontrada, 528 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 3.87 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 356

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

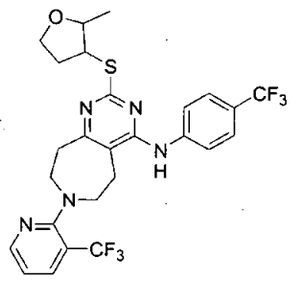


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5OS$, 543.15; m/z encontrada, 544 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 4.24 (bs, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 357

[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



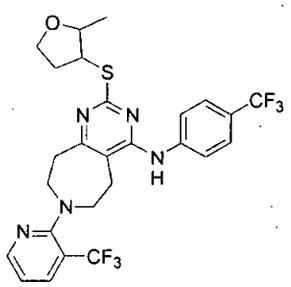
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros.

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5OS$, 569.17; m/z encontrada, 570 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 358

[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



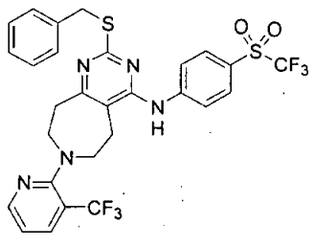
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros.

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5OS$, 569.17; m/z encontrada, 570 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.39 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 359

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

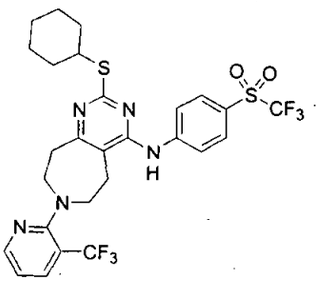


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}F_6N_5O_2S_2$, 639.12; m/z encontrada, 640 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H).

EJEMPLO 360

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

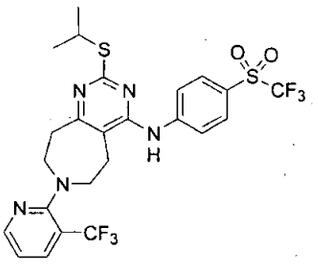


MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_2S_2$, 631.15; m/z encontrada, 632 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90-7.84 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 6.88 (bs, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 3H).

EJEMPLO 361

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

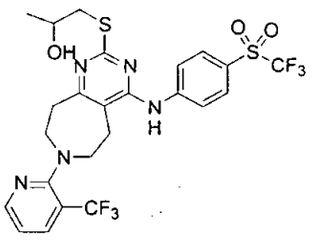


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5O_2S_2$, 591.12; m/z encontrada, 592 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90-7.84 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.90 (bs, 1H), 3.90 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 362

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

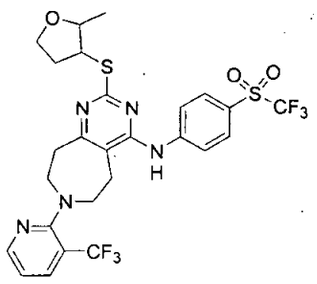


MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5O_3S_2$, 607.11; m/z encontrada, 608 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 2H), 4.19 (bs, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 14.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.03, 2.95 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 3 H).

EJEMPLO 363

[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



El compuesto del título se preparó usando 2-metiltetrahidrofurano-3-tiol, obtenido como una mezcla de isómeros de Acros Organics (cat. #33270 0010). Después de purificación por HPLC de fase inversa (columna Fenomenex Gemini 5 μm C_{18}, 30 x 100 mm, gradiente de acetonitrilo en NH_4OH acuoso 20 mM), el compuesto del título se aisló como un diasterómero individual de estereoquímica desconocida.

HPLC analítica: Columna Waters Xterra MS C_{18} 5 μm, 4.6 x 100 mm, gradiente durante 7 min de acetonitrilo 1% a 99% en agua modificada con 0.05% de TFA, 1.0 mL/min; t_R = 8.07 min.

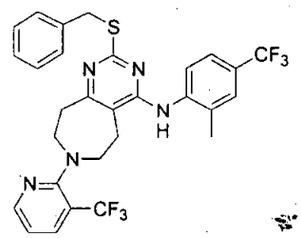
MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S_2$, 633.13; m/z encontrada, 634 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 6.89 (bs, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.84-3.78

(m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

EJEMPLO 364

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

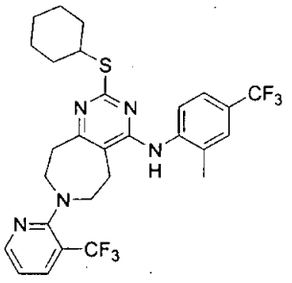


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}F_6N_5S$, 589.17; m/z encontrada, 590 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

EJEMPLO 365

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

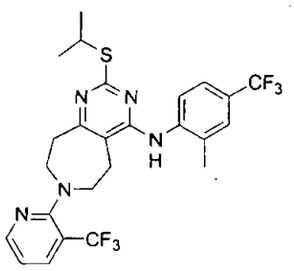


MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}F_6N_5S$, 581.20; m/z encontrada, 582 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.33-1.17 (m, 3H).

EJEMPLO 366

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

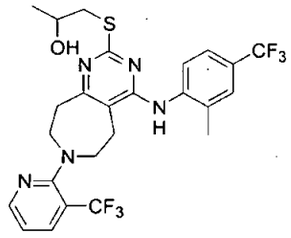


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_5S$, 541.17; m/z encontrada, 542 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 6.38 (bs, 1H), 3.74 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

EJEMPLO 367

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

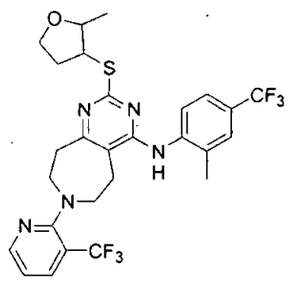


MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}F_6N_5OS$, 557.17; m/z encontrada, 558 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.39 (bs, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H) .

EJEMPLO 368

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



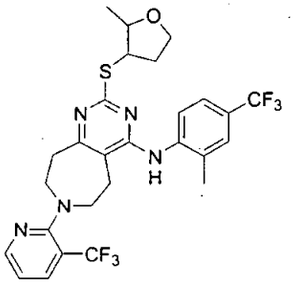
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros.

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5OS$, 583.18; m/z encontrada, 584 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.37 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 6.97 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 369

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



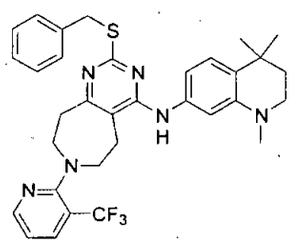
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros.

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}F_6N_5OS$, 583.18; m/z encontrada, 584 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.39 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 5H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 370

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

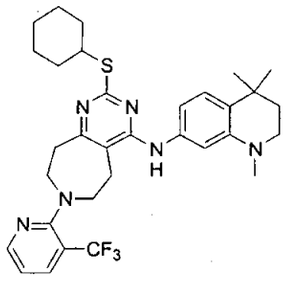


MS (ESI): masa calculada para $C_{33}H_{35}F_3N_6S$, 604.26; m/z encontrada, 605 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.37 (bs, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.68-3.54 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.26 (s, 6 H).

EJEMPLO 371

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

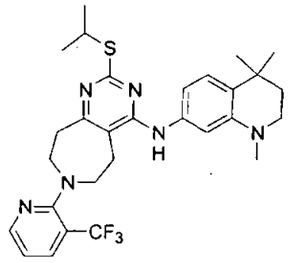


MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{39}F_3N_6S$, 596.29; m/z encontrada, 597 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 3.69-3.59 (m, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 3H), 1.28 (s, 6H).

EJEMPLO 372

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

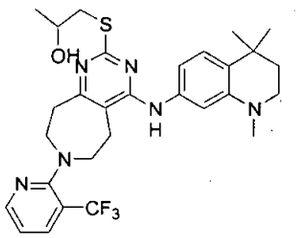


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{35}F_3N_6S$, 556.26; m/z encontrada, 557 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.37 (bs, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 5H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (s, 6H) .

EJEMPLO 373

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

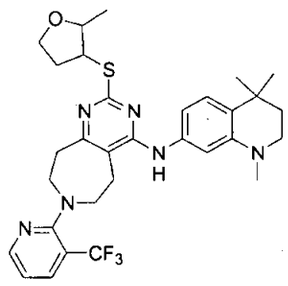


MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{35}F_3N_6OS$, 572.25; m/z encontrada, 573 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.40 (bs, 1H), 4.33 (bs, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 374

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



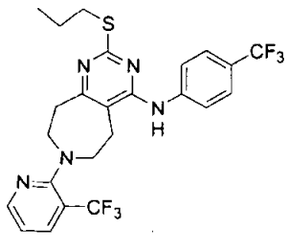
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros.

MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{37}F_3N_6OS$, 598.27; m/z encontrada, 599 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 12H), 7.86 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.36 (bs, 1H), 3.93-3.80 (m, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 375

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



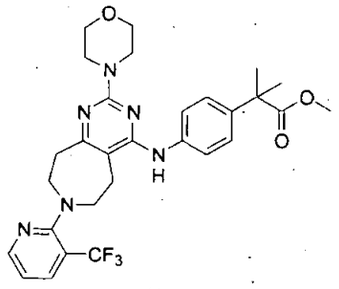
MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}F_6N_5S$, 527.16; m/z encontrada, 528 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.38 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 1.73 (sexteto, J = 7.4 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Los compuestos de los ejemplos 376-394 se prepararon usando métodos análogos a los que se describen en los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 376

Ester 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

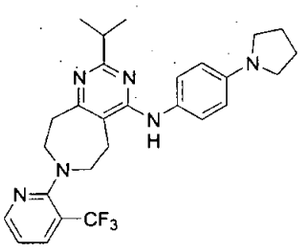


MS: masa calculada para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3$, 570.2567; m/z encontrada, 571.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.80-3.72 (m, 8H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

EJEMPLO 377

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

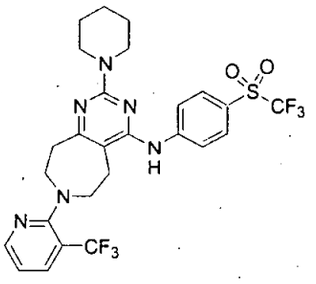


MS: masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6$, 496.2562; m/z encontrada, 497.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

EJEMPLO 378

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



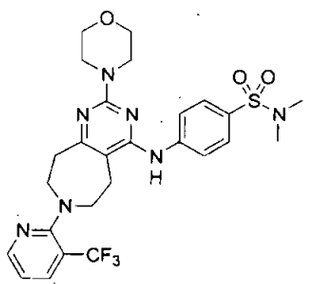
MS: masa calculada para $C_{26}H_{26}F_6N_6O_2S$, 600.1742; m/z

encontrada, 601.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.38 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H).

EJEMPLO 379

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

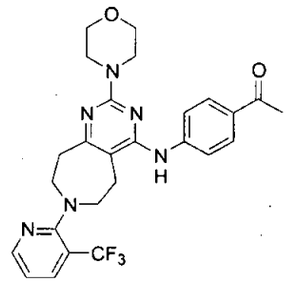


MS: masa calculada para $C_{26}H_{30}F_3N_7O_3S$, 577.2083; m/z encontrada, 578.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.39 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 4H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.82-3.73 (m, 8H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.73 (s, 6H).

EJEMPLO 380

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

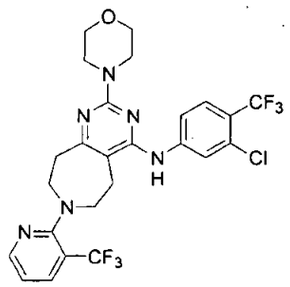


MS: masa calculada para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2$, 512.2148; m/z encontrada, 513.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.39 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 8H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.60 (s, 3H).

EJEMPLO 381

(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

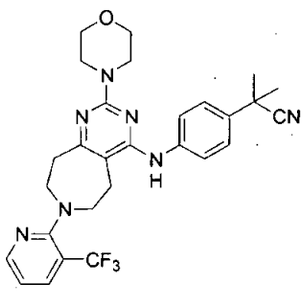


MS: masa calculada para $C_{25}H_{23}ClF_6N_6O$, 572.1526; m/z encontrada, 573.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.39 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 8H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H).

EJEMPLO 382

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

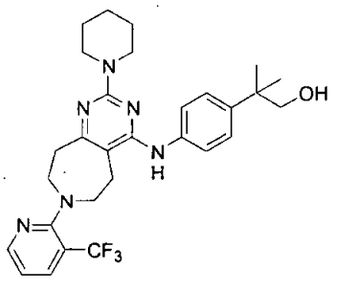


MS: masa calculada para $C_{28}H_{30}F_3N_7O$, 537.2464; m/z encontrada, 538.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.40-8.36 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 8H), 3.64-3.53 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 1.73 (s, 6H).

EJEMPLO 383

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

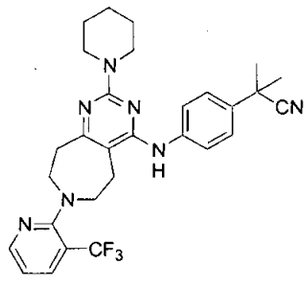


MS: masa calculada para $C_{29}H_{35}F_3N_6O$, 540.2825; m/z encontrada, 541.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.43-8.36 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.65-3.56 (m, 6H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.36 (s, 6H).

EJEMPLO 384

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

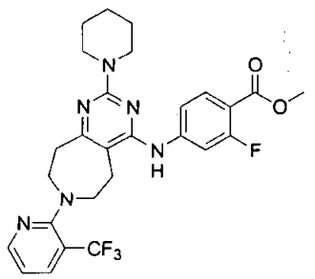


MS: masa calculada para $C_{29}H_{32}F_3N_7$, 535.2672; m/z encontrada, 536.3 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.36 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.71-1.58 (m, 6H).

EJEMPLO 385

Ester 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

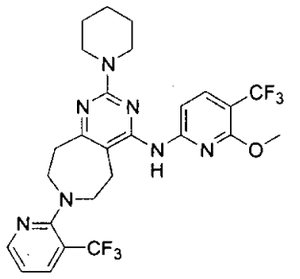


MS: masa calculada para $C_{27}H_{28}F_4N_6O_2$, 544.221; m/z encontrada, 545.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.43-8.37 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 2.1, 14.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 6H).

EJEMPLO 386

(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

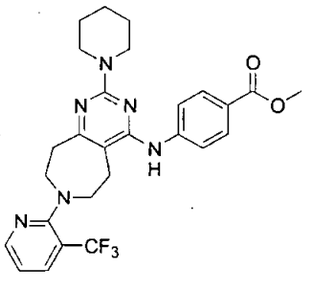


MS: masa calculada para $C_{26}H_{27}F_6N_7O$, 567.2181; m/z encontrada, 568.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.43-8.39 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 6H).

EJEMPLO 387

Ester 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



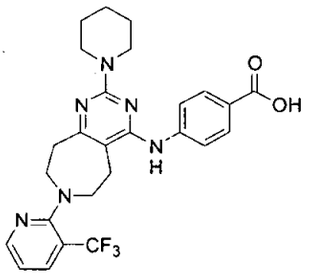
MS: masa calculada para $C_{27}H_{29}F_3N_6O_2$, 526.2304; m/z

encontrada, 527.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.39 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 6H).

EJEMPLO 388

Acido 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

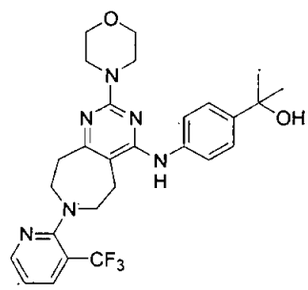


MS: masa calculada para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2$, 512.2148; m/z encontrada, 513.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD): 8.47-8.42 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.07-3.03 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 389

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

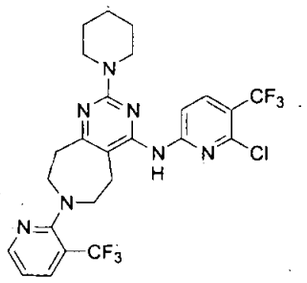


MS: masa calculada para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$, 528.246; m/z encontrada, 529.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.42-8.38 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.82-3.72 (m, 8H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 1.62 (s, 6H).

EJEMPLO 390

(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

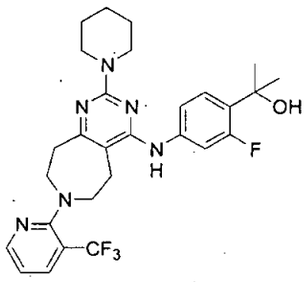


MS: masa calculada para $C_{25}H_{24}ClF_6N_7$, 571.1686; m/z encontrada, 572.2 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8.44-8.39 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 6H).

EJEMPLO 391

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

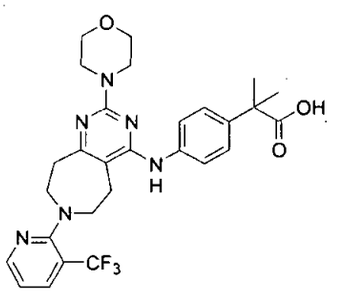


MS: masa calculada para $C_{28}H_{32}F_4N_6O$, 544.2574; m/z encontrada, 545.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.41-8.35 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.2, 14.9 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.69-1.57 (m, 12H).

EJEMPLO 392

Acido 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

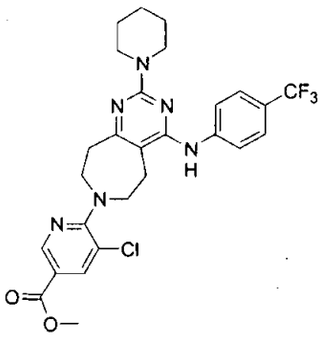


MS: masa calculada para $C_{28}H_{31}F_3N_6O_3$, 556.241; m/z encontrada, 557.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.46-8.42 (m, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 8H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.08-3.03 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 1.55 (s, 6H).

EJEMPLO 393

Ester 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

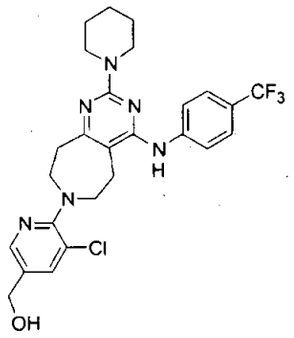


MS: masa calculada para $C_{27}H_{28}ClF_3N_6O_2$, 560.1914; m/z encontrada, 561.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($CDCl_3$): 8.77-8.62 (m, 1H), 8.38-7.86 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.62-6.37 (m, 1H), 4.03-3.79 (m, 7H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 6H).

EJEMPLO 394

{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



MS: masa calculada para $C_{26}H_{28}ClF_3N_6O$, 532.1965; m/z encontrada, 533.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN ($(CD_3)_2CO$): 8.20-8.09 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.60-3.47 (m, 4H), 3.13-2.97 (m, 4H), 1.75-1.49 (m, 6H).

Los compuestos de los ejemplos 395-518 se prepararon usando métodos análogos a los que se describen en los ejemplos precedentes.

Ejemplo	Nombre químico
395	N^2,N^2-Dimetil-N^6-[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
396	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
397	[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
398	(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
399	[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
400	[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina
401	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
402	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
403	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
404	[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
405	N^6-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2-metil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina
406	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
407	N^6-[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
408	[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
409	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}-isobutyramide
410	(3-Fluoro-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
411	éster metílico 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
412	[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-(morfoline-4-sulfonil)-fenil]-amina
413	Dimetilamida 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
414	[4-(2-Dimetilamino-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

Ejemplo	Nombre químico
415	2-{4-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida
416	N^6-[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
417	(6-Cloro-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
418	[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina
419	[4-(1,1-Dimetil-2-metilamino-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
420	(4-Bromo-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
421	(4-Cloro-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
422	(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-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
423	[2-Morfolin-4-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
424	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}-propionitrilo
425	Ester metílico del ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico
426	Acido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico
427	N^2-Metil-N^6-[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
428	Ester metílico del ácido 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]-benzoico
429	Acido 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]-benzoico
430	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}-ciclopropanol
431	[4-(2-Dimetilamino-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
432	N,N-Dimetil-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

Ejemplo	Nombre químico
433	Ester metílico 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
434	(6-Cloro-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
435	Acido 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
436	(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
437	[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
438	[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
439	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
440	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
441	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
442	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
443	[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
444	[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
445	N^6-[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
446	N^2-Metil-N^6-[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
447	N^2,N^2-Dimetil-N^6-[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
448	[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
449	[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

Ejemplo	Nombre químico
450	[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
451	[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
452	[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
453	N^6-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2,N^2-dimetil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina
454	N^6-[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
455	[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
456	N^2-Metil-N^6-[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
457	N^2,N^2-Dimetil-N^6-[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
458	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
459	[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
460	[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
461	(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
462	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
463	Acido 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
464	Ester 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
465	(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
466	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

Ejemplo	Nombre químico
467	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
468	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
469	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
470	Acido 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
471	Ester 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
472	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
473	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
474	(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
475	(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
476	[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
477	[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
478	[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
479	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
480	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
481	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
482	(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
483	(4-Metanosulfonil-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
484	(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
485	[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-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina

Ejemplo	Nombre químico
486	[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
487	[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
488	[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
489	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
490	Acido 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
491	[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
492	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
493	[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
494	[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
495	[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
496	[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
497	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
498	Amida del ácido1-{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
499	Ester 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
500	Acido 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
501	[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(pirrolidine-1-sulfonil)-fenil]-amina
502	(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
503	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

Ejemplo	Nombre químico
504	[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
505	[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
506	[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
507	[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
508	[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
509	[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
510	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
511	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
512	(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
513	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
514	Ester 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
515	[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
516	Acido 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
517	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
518	Dimetilamida del ácido1-{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

Análisis Biológico

Prueba funcional: bloqueo del flujo de entrada de Ca^{2+} inducido por capsaicina

A. Prueba humana

Células HEK293 se transfectaron con TRPV1 humano clonado en pcDNA3.1zeo(+), utilizando el equipo de transfección basado en lípido no liposomal (Qiagen) (hTRPV1/HEK293). Las células hTRPV1/HEK293 se desarrollaron rutinariamente como monocapas bajo selección en zeocina (200 µg/mL; Invitrogen) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco BRL) suplementado con 10% de suero fetal bovino y penicilina/estreptomicina (50 unidades/mL) en 5% de CO_2, a 37 °C. Las células se renovaron frecuentemente, cada 3-5 días, para evitar sobrecrecimiento, agotamiento de componentes esenciales del medio, o exposición a medio ácido. Las células se renovaron usando un lavado breve en 0.05% de tripsina con 1 mM de EDTA, seguido por disociación en solución salina amortiguadora de fosfato libre de divalentes (Hyclone #SH30028.02). Las células disociadas se sembraron en placas de 96 pocillos de pared negra recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson #354640), a aproximadamente 40,000 células por pocillo, y se desarrollaron aproximadamente 1 día en el medio de cultivo hasta casi la confluencia. El amortiguador de prueba estaba compuesto de 130 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 2 mM de $MgCl_2$, 10 mM de HEPES, 5 mM de glucosa, y ya sea 2 mM o 20 µM de $CaCl_2$. El día del experimento, el medio de cultivo se reemplazó con amortiguador de prueba de

calcio 2 mM, usando una lavadora de placa automática (ELx405; Biotek, VT). Las células se incubaron en 100 µL/pocillo de Fluo-3/AM (2 µM; TEFLabs #0116) con Pluronic F127 (100 µg/mL; Sigma #P2443), durante 1 hora a temperatura ambiente, en la oscuridad. Después de cargar las células, la solución colorante se reemplazó con 50 µL/pocillo de 20 µM de amortiguador de prueba de calcio, usando la lavadora de placas ELx405. Se agregaron los compuestos de prueba a las placas (50 µL/pocillo) y se incubaron durante 30 minutos. Subsiguientemente se probaron las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} usando una lectora de placa de imagen fluorométrica (instrumento FLIPR™, Molecular Devices, California), para monitorear simultáneamente la fluorescencia de Fluo-3 en todos los pocillos ($\lambda_{excitación}$ = 488 nm, $\lambda_{emisión}$ = 540 nm) durante provocación con agonista (capsaicina). Se determinaron los valores de CI_{50}. Las células se provocaron con 150 nM de capsaicina y las cuentas de fluorescencia se capturaron después de adición del agonista a una velocidad de muestreo de 0.33Hz. El contenido de los pocillos se mezcló 3 veces (40 µL de volumen de mezclado) inmediatamente después de hacer las adiciones. Se determinó la dependencia del bloqueo en la concentración exponiendo cada pocillo de las células en filas duplicadas de una placa de 96 pocillos, a una dilución en serie del compuesto de prueba. Las series de concentraciones usualmente empezaron a 10 µM, con una disminución en serie de tres veces en la concentración. La magnitud de la respuesta de capsaicina se determinó midiendo el cambio de fluorescencia de Fluo 3 antes y 100 segundos después de la adición del agonista. Los datos se analizaron

usando un programa de regresión no lineal (Origin; OriginLab, Massachusetts). Los resultados de los compuestos probados en esta prueba se presentan en el cuadro 1. Los valores mostrados de CI_{50} son el promedio (media) de los resultados obtenidos.

B. Prueba de rata

La prueba se realizó como se describe arriba, usando células HEK293 transfectadas con TRPV1 de rata (rTRPV1/HEK293). Estas células tenían un marcador de selección de geneticina y se desarrollaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco BRL), suplementado con 10% de suero fetal bovino, penicilina/estreptomicina (50 unidades/mL) y 500 µg/mL de geneticina en 5% de CO_2, a 37 °C. Los resultados de los compuestos probados en esta prueba también se presentan en el cuadro 1. Los valores mostrados de CI_{50} son el promedio (media) de los resultados obtenidos. En donde la actividad se muestra como > un valor particular, el valor es el límite de solubilidad del compuesto en el medio de prueba.

CUADRO 1

Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)		Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)
1	0.029	0.090		**52**	0.028	0.053
1A	0.016	0.049		**53**	0.50	>6.7
2	0.072	0.79		**54**	0.15	0.23
2A	0.075	0.42		**55B**	0.14	0.15
3	0.019	0.095		**56B**	0.024	0.064
4	0.20	0.50		**57B**	3.3	5.5
5	0.060	0.15		**58B**	0.34	1.5
5A	0.042	0.19		**59B**	0.073	0.38
6	0.0059	0.49		**60B**	0.031	0.14
7	0.018	0.14		**61B**	0.11	0.23
8	0.018	0.025		**62**	0.037	0.053
9	0.078	0.092		**63B**	0.44	2.5
9A	0.051	0.052		**64**	>6.7	>6.7
10	0.63	0.93		**65B**	0.030	0.65
11	0.20	0.20		**66B**	0.42	0.93
12	0.53	0.95		**67B**	0.090	0.034
13	0.46	1.3		**68B**	3.6	3.2
14	0.010	0.040		**69**	0.37	0.50
15	0.082	0.046		**70B**	>20	4.4
16	0.041	0.10		**71B**	>20	>20
17	0.081	NT		**72B**	0.064	0.18
18	>6.7	>6.7		**73B**	>20	6.7
19	0.36	0.51		**74B**	>6.7	3.9
20	0.050	0.032		**75B**	NT	0.040
20A	0.17	0.25		**76B**	0.090	0.091
21	0.82	1.1		**77B**	0.66	0.58
22	0.075	0.13		**78B**	0.69	1.8
23	0.14	0.31		**79B**	NT	1.3
24	0.18	0.29		**80B**	0.065	0.13
25	>6.7	0.77		**81B**	NT	0.97
26	>6.7	>6.7		**82B**	NT	2.8
27	5.2	10		**83**	0.62	0.99
28	>6.7	>6.7		**84**	NT	>20
29	0.70	0.34		**85**	>2.2	>6.7
30	0.51	1.3		**86**	0.37	0.85
31	0.39	0.53		**87**	0.84	0.35
32	1.74	0.013		**88**	1.8	0.96
33	1.1	0.11		**89**	>6.7	>6.7
34	1.5	0.36		**90B**	NT	>6.7

CUADRO 1 (Continuación)

Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)		Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)
35	1.5	2.4		**91B**	NT	0.24
36	0.17	0.37		**92B**	0.16	0.27
37	0.41	0.15		**93B**	0.0089	0.037
38	1.1	1.4		**94B**	0.086	0.19
39	0.0060	0.018		**95B**	0.062	0.082
39A	0.0095	0.023		**96**	0.28	0.34
40	0.0037	0.056		**97**	0.55	0.49
40A	0.0053	0.019		**98**	>6.7	>6.7
41	0.038	0.049		**99B**	3.3	7.2
42	0.018	0.049		**100**	0.022	0.031
43B	0.061	0.39		**101B**	>2.2	0.99
44	0.12	0.25		**102**	0.046	0.17
45	0.042	0.090		**103**	0.37	0.34
46	0.20	0.38		**104**	0.47	0.32
47	0.0068	0.023		**105**	14	>20
48	0.018	0.074		**106**	0.0054	0.062
49	0.027	0.24		**107**	>20	>20
50B	0.18	0.91		**108**	1.9	0.94
51	0.93	1.2		**109**	0.45	0.58
115	>6.67	3.79		**255**	4.29	0.70
116	>20	7.03		**256**	>6.67	>6.67
117	>20	13.49		**257**	0.04	0.02
118	0.65	0.50		**258**	0.02	NT
119	1.09	1.22		**259**	0.03	0.09
120	>20	12.05		**260**	0.02	0.05
121	>20	>20		**261**	0.15	0.34
122	1.96	0.19		**262**	0.56	1.64
123	1.02	0.99		**263**	1.13	1.46
124	0.63	0.57		**264**	0.43	1.30
125	0.52	0.61		**265**	0.20	0.39
126	2.06	1.19		**266**	0.12	0.45
127	>20	19.20		**267**	2.48	1.87
128	0.13	0.15		**268**	0.05	0.15
129	0.58	0.23		**269**	0.13	0.18
130	>20	>20		**270**	0.38	0.83
131	>6.67	NT		**271**	0.18	0.84
132	>6.67	NT		**272**	0.04	0.20
133	0.47	NT		**273**	0.57	0.68

CUADRO 1 (Continuación)

Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)		Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)
134	>6.67	NT		**274**	0.04	0.26
135	0.07	NT		**275**	0.17	0.19
136	0.07	0.11		**276**	0.01	0.04
137	0.09	0.06		**277**	0.02	0.05
138	0.06	0.03		**278**	0.63	0.67
139	0.65	0.62		**279**	0.38	>6.67
140	0.10	0.19		**280**	>6.67	>6.67
141	0.42	0.13		**281**	1.78	2.62
142	1.66	2.09		**282**	0.31	0.13
143	0.08	0.13		**283**	2.99	8.52
144	0.06	0.24		**284**	1.67	0.55
145	0.08	0.24		**285**	>6.67	>6.67
146	0.20	0.72		**286**	>6.67	>6.67
147	0.10	0.11		**287**	>6.67	>6.67
148	0.48	2.17		**288**	2.99	2.02
149	0.02	0.15		**289**	2.84	0.29
150	0.02	0.20		**290**	0.41	0.10
151	2.31	0.82		**291**	0.27	0.17
152	0.62	0.55		**292**	0.12	0.05
153	0.11	0.14		**293**	9.34	3.49
154	0.45	1.14		**294**	3.39	2.94
155	0.62	3.28		**295**	4.66	10.43
156	0.06	0.59		**296**	0.42	0.12
157	0.004	0.07		**297**	0.45	1.08
158	0.02	0.06		**298**	0.45	0.37
159	0.004	0.03		**299**	>6.67	3.00
160	0.02	0.10		**300**	4.07	2.00
161	0.29	0.13		**301**	3.43	8.97
162	0.09	0.03		**302**	0.84	9.46
163	0.08	0.12		**303**	2.03	>6.67
164	0.03	0.02		**304**	>6.67	NT
165	3.51	2.25		**305**	1.78	1.12
166	0.04	0.38		**306**	0.61	1.21
167	0.06	0.37		**307**	0.02	0.03
168	0.02	0.03		**308**	0.34	0.36
169	0.28	1.01		**309**	>6.67	1.42
170	0.15	0.06		**310**	0.28	0.07
171	0.10	0.08		**311**	5.00	>20
172	0.06	0.13		**312**	0.22	0.45
173	0.15	0.21		**313**	0.83	0.56

CUADRO 1 (Continuación)

Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)		Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)
174	0.39	2.01		**314**	0.19	0.16
175	0.06	0.08		**315**	1.54	5.52
176	0.54	0.81		**316**	0.09	1.18
177	0.02	0.09		**317**	0.13	0.61
178	0.09	0.11		**318**	0.003	>6.67
179	0.23	1.34		**319**	0.03	0.24
180	0.03	>6.67		**320**	0.005	0.02
181	0.70	0.82		**321**	0.33	0.18
182	0.87	0.79		**322**	0.16	0.01
183	2.06	2.37		**323**	0.56	0.67
184	1.42	1.95		**324**	0.81	0.10
185	>20	>20		**325**	0.05	0.30
186	0.05	0.14		**326**	0.21	0.60
187	1.60	2.85		**327**	0.26	0.89
188	0.24	1.59		**328**	0.08	0.25
189	1.94	1.93		**329**	1.12	0.12
190	0.60	1.16		**330**	0.01	0.05
191	0.11	0.26		**331**	0.07	0.50
192	0.02	0.07		**332**	0.01	2.04
193	1.39	2.11		**333**	0.01	0.04
194	0.05	0.07		**334**	0.04	0.04
195	4.42	4.32		**335**	0.03	0.15
196	0.13	0.10		**336**	0.05	1.64
197	0.13	0.15		**337**	0.02	0.17
198	>20	9.16		**338**	0.03	0.40
199	0.39	1.36		**339**	0.03	0.19
200	0.03	0.11		**340**	0.05	0.26
201	0.56	0.32		**341**	0.06	0.15
202	2.93	12.42		**342**	0.18	0.06
203	>20	>6.67		**343**	0.04	0.06
204	1.22	0.56		**344**	>20	>20
205	0.17	2.28		**345**	0.08	0.19
206	0.13	0.29		**346**	1.38	>6.67
207	0.51	0.77		**347**	1.86	1.32
208	>20	>20		**348**	3.02	3.22
209	>6.67	3.45		**349**	0.50	2.35
210	0.90	NT		**350**	0.06	0.03
211	>20	11.40		**351**	>6.67	0.75
212	0.09	0.22		**352**	1.01	>6.67
213	0.15	0.11		**353**	0.01	0.24

CUADRO 1 (Continuación)

Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)		Ej.	CI_{50} Humano (μM)	CI_{50} Rata (μM)
214	0.01	0.01		**354**	0.01	0.25
215	0.02	0.01		**355**	0.03	0.06
216	0.06	0.05		**356**	0.11	0.29
217	0.20	0.39		**357**	0.02	0.14
218	0.09	0.12		**358**	0.07	0.07
219	2.92	3.38		**359**	0.63	0.32
220	0.65	1.52		**360**	0.65	0.25
221	0.28	0.72		**361**	0.10	1.53
222	0.01	0.02		**362**	0.003	0.19
223	0.01	0.03		**363**	0.01	0.06
224	0.01	0.02		**364**	>6.67	1.18
225	3.43	4.67		**365**	1.09	>6.67
226	1.71	1.73		**366**	0.23	0.13
227	>20	>20		**367**	1.30	>6.67
228	0.09	0.04		**368**	0.13	0.02
229	0.04	0.06		**369**	0.19	0.01
230	2.13	0.94		**370**	NT	2.61
231	0.07	0.10		**371**	2.19	>6.67
232	>6.67	>6.67		**372**	0.03	0.33
233	0.04	0.17		**373**	0.07	0.18
234	0.05	0.08		**374**	0.19	0.004
235	0.01	0.01		**375**	0.07	>6.67
236	0.01	0.01		**376**	0.07	0.11
237	0.01	0.01		**377**	2.69	1.41
238	0.02	0.04		**378**	0.04	0.04
239	0.03	0.03		**379**	0.04	0.07
240	0.01	0.02		**380**	0.05	0.23
241	0.01	0.17		**381**	0.01	0.04
242	0.01	0.09		**382**	0.02	0.04
243	0.31	0.45		**383**	0.14	0.16
244	0.002	0.01		**384**	0.02	0.04
245	0.01	0.02		**385**	0.13	0.82
246	0.003	0.05		**386**	>6.67	>6.67
247	>20	>20		**387**	0.10	0.55
248	0.25	0.53		**388**	NT	NT
249	0.12	0.83		**389**	0.05	0.32
250	0.05	0.09		**390**	0.01	0.09
251	>6.67	1.98		**391**	NT	NT
252	0.47	0.45		**392**	0.12	1.54
253	0.01	0.01		**393**	0.05	0.12
254	0.18	0.10		**394**	0.17	0.29

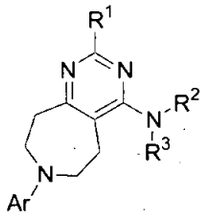
NT = No probado

Aunque la invención se ha ilustrado haciendo referencia a modalidades ejemplares y preferidas, se entenderá que la invención no se limita a la descripción detallada anterior, sino que es definida por las reivindicaciones anexas construidas apropiadamente de acuerdo con los principios de la legislación de patentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde: R^1 es –H; -NR^aR^b; –OH; un grupo alquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, -O-bencilo, -S-alquilo de C_{1-6}, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -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^eR^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^eR^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}, -OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^pR^q$, y halógeno; o R^a y R^b, tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado o heterocicloalquilo bicíclico de puente, 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 o -alquilo de C_{1-6}; R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, 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 $-CF_3$; cicloalquilo monocíclico saturado; -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}, cicloalquilo monocíclico saturado, 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, $-NR^eR^f$, 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 isopropilo o ciclopropilo.

6.- 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-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -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.

7.- 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 –S-alquilo de C_{1-6}, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), –S-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -S-fenilo, o S-bencilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo, etilo o isopropilo.

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

9.- 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 heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo.

10.- 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 furanilo, tiofenilo, tiazolilo, o piridilo, no sustituido o sustituido con un

sustituyente metilo.

11.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, 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, ciclohexilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, fenilo, o furanilmetilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente metilo o metoxi.

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

13.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^a y R^b 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-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-

[1,2]tiazinan-2-ilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, o 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente alquilo de C_{1-6}, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, flúor, -OH, o $-CO_2H$.

14.- 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 son independientemente –H, metilo o etilo.

15.- 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.

16.- 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.

17.- 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.

18.- 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.

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 fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, 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 cicloalquilo monocíclico, piridilmetilo, benzotiadiazolilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres 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 piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, 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 piridilo, tiazolilo, o piridazinilo, 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 1, caracterizado además porque R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^9.

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 bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9.

25.- 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^9.

26.- 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^9.

27.- 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^9.

28.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dos porciones R^9 adyacentes tomadas juntas forman –O-alquilo de C_{1-2}-O-.

29.- 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-.

30.- 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 $-SO_2CF_3$.

31.- 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.

32.- 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.

33.- 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.

34.- 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.

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

36.- 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.

37.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco

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

38.- 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 $-NO_2$, $-N(R^l)R^m$, $-C(O)N(R^l)R^m$, $-N(R^l)C(O)R^m$, $-N(R^l)SO_2$-alquilo de C_{1-6}, $-N(R^j)SO_2CF_3$, $-SO_2CH_3$, o $-SO_2CF_3$.

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

40.- 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 $-CF_3$, $-NO_2$, o $-N(R^l)R^m$.

41.- 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 $-CF_3$.

42.- 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 -Cl, -Br, -F, metilo, $-SO_2CH_3$, o $-SO_2CH_2CH_3$.

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

44.- 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.

45.- 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 $-N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^l)SO_2CF_3$, o $-N(R^l)SO_2CH_3$.

46.- 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: $-CF_3$, flúor, cloro, bromo, -

SO_2CH_3, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -CN, $-CONH_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NH$-isopropilo, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, y metilo.

47.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^l y R^m son independientemente –H, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, o ciclopropilo.

48.- 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: $-CF_3$, flúor, cloro, bromo, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -CN, $-CONH_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NH$-isopropilo, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, y metilo.

49.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $-CF_3$, flúor, cloro, bromo, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, -CN, $-CONH_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NH$-isopropilo, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, y metilo.

50.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque Ar es 2-

piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$, o $-N(R^l)R^m$.

51.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque: R^1 es -H, $-NR^aR^b$; un grupo alquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -S-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2$-alquilo de C_{1-6} no sustituido o sustituido con un sustituyente –OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^eR^f$, o halógeno; o un grupo cicloalquilo monocíclico no sustituido o sustituido con un sustituyente alquilo de C_{1-6}, –OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^eR^f$, o halógeno; en donde R^a y R^b son 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, o bencilo no sustituido o sustituido con una, dos o tres porciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-6}, –OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $–NR^pR^q$, y halógeno; o R^a y R^b tomados junto con su nitrógeno de unión forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado no sustituido o sustituido con una, dos o tres porciones seleccionadas independientemente del grupo que consiste en -alquilo de C_{1-6}, -OH, –O-alquilo de C_{1-4}, $–NR^pR^q$, halógeno, $-CO_2H$, y bencilo; en donde R^c y R^d son 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 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 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 o –alquilo de C_{1-6}; R^3 es un grupo fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g; en donde cada sustituyente R^g es –alquilo de C_{1-6}, –OH, -O-alquilo de C_{1-6}, fenoxi, -CN, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)SO_2$-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}, $-C(R^j)_2$-CN, o $-C(R^j)_2$-OH; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados juntos forman –O-alquilo de C_{1-2}-O-; en donde R^h y R^i son independientemente –H o –alquilo de C_{1-6}; en donde cada R^j es independientemente –H o –alquilo de C_{1-6}; 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}, -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 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.

52.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^1 es –H.

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 -NR^aR^b.

54.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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_{1-4}, $–NR^eR^f$, o halógeno.

55.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque R^1 es metilo o isopropilo.

56.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^1 es un grupo metilo sustituido con un sustituyente –O-alquilo de C_{1-4} o $–NR^eR^f$.

57.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado además porque R^1 es

metoximetilo o piperidinilmetilo.

58.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^1 es metoxi, metilsulfanilo, o metilsulfonilo.

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

60.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ^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.

61.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 53, 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, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ^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.

62.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^a y R^b son independientemente –H, metilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo, o 2-dimetilamino-etilo.

63.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-ilo, o azepanilo, no sustituido o sustituido con un sustituyente -alquilo de C_{1-6}, -OH, o $-CO_2H$.

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

conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^c y R^d son independientemente –H, metilo, o etilo.

65.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^c y R^d tomados junto con su nitrógeno de unión forman piperidinilo.

66.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^p y R^q son independientemente –H, metilo, o etilo.

67.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^e y R^f son independientemente –H, metilo, o etilo.

68.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^2 es -H o metilo.

69.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado además porque R^2 es -H.

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

conformidad con la reivindicación 51, 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.

71.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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.

72.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^3 es un grupo piridilo, tiazolilo, o piridazinilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g.

73.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g.

74.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^3 es un grupo bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g.

75.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco

farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^3 es un grupo 2-piridilo no sustituido o sustituido con un sustituyente R^g.

76.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque cada sustituyente R^g es independientemente –alquilo de C_{1-6}, -OH, -O-alquilo de C_{1-6}, fenoxi, -CN, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)SO_2$-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, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}, $-C(R^j)_2$-CN, o $-C(R^j)_2$-OH.

77.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque dos porciones R^g adyacentes forman juntas –O-alquilo de C_{1-2}-O-.

78.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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-.

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

conformidad con la reivindicación 51, 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 $-SO_2CF_3$.

80.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^h y R^i son independientemente –H, metilo, o etilo.

81.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^j es –H, metilo, o etilo.

82.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k.

83.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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 $-SO_2CF_3$.

84.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque Ar es un

grupo heteroarilo bicíclico fusionado no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k.

85.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$, o $-N(R^l)R^m$.

86.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque Ar es 2-piridilo sustituido con -Cl, -Br, metilo, o $-SO_2CH_3$.

87.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque Ar es quinoxalinilo o ftalizinilo.

88.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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.

89.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque cada

sustituyente R^k es independientemente –alquilo de C_{2-6}, –OH, 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, -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 51, caracterizado además porque cada sustituyente R^k es independientemente -$N(R^l)R^m$, -NO_2, -$N(R^l)SO_2CF_3$, o -$N(R^l)SO_2CH_3$.

91.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^l y R^m son independientemente –H, metilo, etilo, o -CF_3.

91.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado además porque R^l y R^m son independientemente –H, metilo, etilo, o -CF_3.

92.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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^eR^f; R^2 es -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.

93.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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 $-CH_2-NR^eR^f$; 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, $-NO_2$, $-N(R^l)R^m$, $-C(O)N(R^l)R^m$, $-N(R^l)C(O)R^m$, $-N(R^l)SO_2$-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}, $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^l)R^m$, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, o $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}, o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados juntos forman –O-alquilo de C_{1-2}-O-.

94.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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 $-CH_2-NR^eR^f$; 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 $-N(R^l)R^m$.

95.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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.

96.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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 $-CH_2-NR^eR^f$; 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.

97.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)SO_2$-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, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo de C_{1-6}, $-C(R^j)_2-CN$, o $-C(R^j)_2-OH$, 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.

98.- El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de conformidad con la reivindicación 51, 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.

99.- 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-tetra-hidro-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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(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; N^4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-ter-butil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(4-cloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(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; N^2-fenil-N^4-(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-ciclopropil-N^4-(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; N^2-(2-piperidin-1-il-etil)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-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; N^2-(tetrahidro-piran-4-il)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-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; N^4-(3,4-dicloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N^2,N^2-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; N^4-bencil-N^2,N^2-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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(3,4-dicloro-bencil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-dimetilamino-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-metoxi-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-indan-2-il-N^2,N^2-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; N^2-(2-metoxi-etil)-N^2-metil-N^4-(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; N^2-ciclopropilmetil-N^4-(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 N^2-(2-dimetilamino-etil)-N^2-metil-N^4-(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.

100.- 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]-amina; 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; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(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-[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; N^2-[2-(metiloxi)etil]-N^4-[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; N^2-(furan-2-ilmetil)-N^2-metil-N^4-[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; N^2,N^2-dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-N^4-[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; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-metil-N^2-[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-dimetiletil)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-dimetiletil)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-dimetiletil)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-dimetiletil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-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; N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-metil-N^2-[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; N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-(tetrahidro-furan-3-il)-N^4-(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-metil-N^2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-ciclohexil-N^2-metil-N^4-[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-azabiciclo[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; N^2-(ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[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; N^2-metil-N^2-(1-metiletil)-N^4-[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; N^2-ciclohexil-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[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;

N^2-(2-metilfenil)-N^4-[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-(3-metilfenil)-N^4-[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-(4-metilfenil)-N^4-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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-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; N^6-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2-

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; N^6-[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-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; éster metílico 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; [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-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amina; dimetilamida 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; [4-(2-dimetilamino-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-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N^6-[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; (6-cloro-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; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-

il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; [4-(1,1-dimetil-2-metilamino-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; (4-bromo-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-cloro-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; (1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-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; [2-morfolin-4-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-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}-propionitrilo; éster metílico del ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; N^2-metil-N^6-[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; éster metílico del ácido 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]-benzoico; ácido 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]-benzoico; 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}-ciclopropanol; [4-(2-dimetilamino-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; N,N-dimetil-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; éster metílico 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; (6-cloro-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; 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; (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; N^6-[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; N^2-metil-N^6-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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; N^6-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2,N^2-dimetil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N^6-[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; N^2-metil-N^6-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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-metanosulfonil-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-trifluorometanosulfonil-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)-

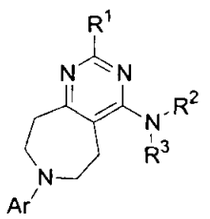
6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina; [4-(1-aminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(1-metilaminometil-ciclopropil)-fenil]-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.

101.- Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1.

102.- Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 51.

103.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de TRPV1, que comprende: (a) una cantidad efectiva de un agente seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde: R^1 es –H; $-NR^aR^b$; –OH; un grupo alquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, -O-bencilo, -S-alquilo de C_{1-6}, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -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}, $–NR^eR^f$ 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}, $-NR^eR^f$, 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}, -OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^pR^q$, y halógeno; o R^a y R^b, tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado o heterocicloalquilo bicíclico de puente, 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 o -alquilo de C_{1-6}; R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, 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 $-CF_3$; cicloalquilo monocíclico saturado; -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-alquilo de 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}, cicloalquilo monocíclico saturado, o $-CF_3$; y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

104.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 103, caracterizada además porque dicho agente se selecciona 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-tetra-hidro-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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(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; N^4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-ter-butil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(4-cloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(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; N^2-fenil-N^4-(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-ciclopropil-N^4-(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; N^2-(2-piperidin-1-il-etil)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-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; N^2-(tetrahidro-piran-4-il)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-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; N^4-(3,4-dicloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N^2,N^2-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; N^4-bencil-N^2,N^2-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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(3,4-dicloro-bencil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-dimetilamino-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-metoxi-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-indan-2-il-N^2,N^2-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-nitrofenil)-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; N^2-(2-metoxi-etil)-N^2-metil-N^4-(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; N^2-ciclopropilmetil-N^4-(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 N^2-(2-dimetilamino-etil)-N^2-metil-N^4-(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.

105.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 103, caracterizada además porque dicho agente se selecciona 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]-amina; 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; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(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-[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; N^2-[2-(metiloxi)etil]-N^4-[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; N^2-(furan-2-ilmetil)-N^2-metil-N^4-[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; N^2,N^2-dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-N^4-[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; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-metil-N^2-[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-dimetiletil)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-dimetiletil)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-dimetiletil)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-dimetiletil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-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; N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-metil-N^2-[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; N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-(tetrahidro-furan-3-il)-N^4-(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-metil-N^2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-ciclohexil-N^2-metil-N^4-[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-azabiciclo[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; N^2-(ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[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; N^2-metil-N^2-(1-metiletil)-N^4-[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; N^2-ciclohexil-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[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;

N^2-(2-metilfenil)-N^4-[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-(3-metilfenil)-N^4-[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-(4-metilfenil)-N^4-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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-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; N^6-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2-

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; N^6-[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-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; éster metílico 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; [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-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amina; dimetilamida 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; [4-(2-dimetilamino-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-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N^6-[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; (6-cloro-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; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-

il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; [4-(1,1-dimetil-2-metilamino-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; (4-bromo-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-cloro-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; (1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-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; [2-morfolin-4-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-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}-propionitrilo; éster metílico del ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; N^2-metil-N^6-[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; éster metílico del ácido 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]-benzoico; ácido 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]-benzoico; 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}-ciclopropanol; [4-(2-dimetilamino-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; N,N-dimetil-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; éster metílico 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; (6-cloro-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; 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; (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; N^6-[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; N^2-metil-N^6-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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; N^6-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2,N^2-dimetil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N^6-[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; N^2-metil-N^6-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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-metanosulfonil-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-trifluorometanosulfonil-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)-

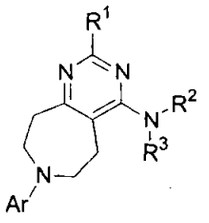
6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina; [4-(1-aminometil-ciclopropil)-fenil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(1-metilaminometil-ciclopropil)-fenil]-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.

106.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 103, caracterizada además porque comprende un analgésico seleccionado del grupo que consiste en opioides y fármacos antiinflamatorios no esteroidales.

107.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 103, caracterizada además porque comprende un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en aspirina, paracetamol, opioides, ibuprofeno, naproxeno, inhibidores de COX-2, gabapentina, pregabalina y tramadol.

108.- Un método de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad de TRPV1, o al que se la ha diagnosticado la misma, que comprende administrar al sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto:



(I)

en donde: R^1 es –H; $-NR^aR^b$; –OH; un grupo alquilo de C_{1-6}, -O-

alquilo de C_{1-6}, -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, -O-bencilo, -S-alquilo de C_{1-6}, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquilo de C_1-(cicloalquilo monocíclico saturado), -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}, $-NR^eR^f$ 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}, $-NR^eR^f$, 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}, -OH, -O-alquilo de C_{1-4}, $-NR^pR^q$, y halógeno; o R^a y R^b, tomados junto con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado o heterocicloalquilo bicíclico de puente, 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 o -alquilo de C_{1-6}; R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, 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 $–CF_3$; cicloalquilo monocíclico saturado; -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}, cicloalquilo monocíclico saturado, o $-CF_3$.

109.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde dicho compuesto se selecciona 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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(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; N^4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-ter-butil-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(4-cloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(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; N^2-fenil-N^4-(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-ciclopropil-N^4-(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; N^2-(2-piperidin-1-il-etil)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-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; N^2-(tetrahidro-piran-4-il)-N^4-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-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; N^4-(3,4-dicloro-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N^2,N^2-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; N^4-bencil-N^2,N^2-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; N^2,N^2-dimetil-N^4-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-(3,4-dicloro-bencil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-dimetilamino-fenil)-N^2,N^2-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; N^4-(4-metoxi-fenil)-N^2,N^2-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-indan-2-il-N^2,N^2-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; N^2-(2-metoxi-etil)-N^2-metil-N^4-(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; N^2-ciclopropilmetil-N^4-(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 N^2-(2-dimetilamino-etil)-N^2-metil-N^4-(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.

110.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde dicho compuesto se selecciona 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]-amina; 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; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(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-[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; N^2-[2-(metiloxi)etil]-N^4-[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; N^2-(furan-2-ilmetil)-N^2-metil-N^4-[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; N^2,N^2-dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-N^4-[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; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N^2-metil-N^2-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^4-[(3,4-diclorofenil)metil]-N^2-metil-N^2-[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-dimetiletil)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-dimetiletil)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-dimetiletil)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-dimetiletil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina; N^2-[2-(dimetilamino)etil]-N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-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; N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-metil-N^2-[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; N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-

2,4-diamina; N^4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N^2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-(tetrahidro-furan-3-il)-N^4-(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-metil-N^2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina; N^2-ciclohexil-N^2-metil-N^4-[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-azabiciclo[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; N^2-(ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[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; N^2-metil-N^2-(1-metiletil)-N^4-[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; N^2-ciclohexil-N^2-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N^4-[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; N^2-(2-metilfenil)-N^4-[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-(3-metilfenil)-N^4-[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-(4-metilfenil)-N^4-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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-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; N^6-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2-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; N^6-[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-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina; éster metílico 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; [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-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amina; dimetilamida 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; [4-(2-dimetilamino-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-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida; N^6-[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; (6-cloro-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; [2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; [4-(1,1-dimetil-2-metilamino-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; (4-bromo-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-cloro-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; (1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-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; [2-morfolin-4-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-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}-propionitrilo; éster metílico del ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; ácido 4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzoico; N^2-metil-N^6-[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; éster metílico del ácido 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]-benzoico; ácido 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]-benzoico; 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}-ciclopropanol; [4-(2-dimetilamino-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; N,N-dimetil-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; éster metílico 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; (6-cloro-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; 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; (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; N^6-[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; N^2-metil-N^6-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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; N^6-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N^2,N^2-dimetil-3-trifluorometil-piridin-2,6-diamina; N^6-[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; N^2-metil-N^6-[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; N^2,N^2-dimetil-N^6-[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-metanosulfonil-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-trifluorometanosulfonil-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.

111.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es el dolor.

112.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es la comezón.

113.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es la tos.

114.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es el asma.

115.- El método que se reclama en la reivindicación 108, en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es la enfermedad inflamatoria del intestino.

TRANSMITTAL LETTER TO THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE

Docket No.: PRD2645PCT

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA. 22313-1450

I. Certification under 37 CFR 1.10 (if applicable)

EV 457834232US	21 March 2007
Express Mail mailing number	Date of Deposit

I hereby certify that the application/correspondence attached hereto is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Mail Stop PCT, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

	Linda S. Evans
Signature of person mailing correspondence	Typed or printed name of person mailing correspondence

II. ☒ New International Application

TITLE: TETRAHYDRO-PYRIMIDOAZEPINES AS MODULATORS OF TRPV1	Earliest priority date (Day/Month/Year) 21.03.2006

SCREENING DISCLOSURE INFORMATION: In order to assist in screening the accompanying international application for purposes of determining whether a license for foreign transmittal should and could be granted and for other purposes, the following information is supplied. (Note: check as many boxes as apply):

A. ☐ The invention disclosed was **not** made in the United States.
B. ☐ There is no prior U.S. application relating to this invention.
C. ☒ The following prior U.S. application(s) contain subject matter which is related to the invention disclosed in the attached international application. *(NOTE: priority to these applications may or may not be claimed on form PCT/RO/101 (Request) and this listing does not constitute a claim for priority)*

application no.	60/785,415	filed on	21 March 2006
application no.		filed on	

D. ☐ The present international application ☐ is identical to ☐ contains less subject matter than that found in the prior U.S. application(s) identified in paragraph C above.

☒ The present international application contains additional subject matter not found in the prior U.S. applications identified in paragraph C above. The additional subject matter ☒ **IS NOT CONSIDERED TO ALTER** ☐ **MIGHT BE CONSIDERED TO ALTER** the general nature of the invention in a manner which would require the U.S. application to have been made available for inspection by the appropriate defense agencies under 35 U.S.C. 181 and 37 CFR 5.1. See 37 CFR 5.15.

The person signing this form is the: (choose one)	☐ Applicant ☒ Attorney/Agent (Reg. No. 31,873) ☐ Common Representative	Signature: Typed name of signer: Linda S. Evans Date: 21 March 2007

603

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* PRD2645PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

TETRAHYDRO-PYRIMIDOAZEPINES AS MODULATORS OF TRPV1

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
Beerse, Belgium B-2340

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: BE

State *(that is, country)* of residence: BE

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

ALLISON, Brett D.
2741 Caminito Cedros
Del Mar, California 92014
United States of America

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

EVANS, Linda S.
Patent Law Department
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933, U.S.A.

Telephone No. 858-320-3406

Facsimile No. 858-784-3044

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office 33,873

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BRANSTETTER, Bryan James
2536 Marron Road, #101
Carlsbad, California 92010
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BREITENBUCHER, James Guy
2433 North Summit Circle Glen
Escondido, California 92026
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

HACK, Michael D.
12928 Carmel Creek Road, #45
San Diego, California 92130
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

HAWRYLUK, Natalie A.
4379 Mistral Place
San Diego, California 92130
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: CA

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

LEBSACK, Alec D.
13141 Sierra Mesa Court
San Diego, California 92129
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MCCLURE, Kelly J.
17012 Arena Way
Ramona, California 92065
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MERIT, Jeffrey E.
11348 Vista Sorrento Parkway, #202
Escondido, California 92130
United States of America

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request **constitutes under Rule 4.9(a), the designation** of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany **is not designated** for any kind of national protection
- ☐ JP Japan **is not designated** for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea **is not designated** for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation **is not designated** for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these States).

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 21 March 2006	60/785,415	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

** Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):*

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):*

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):*

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

Box No. VIII DECLARATIONS

The following **declarations** are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*:		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application **contains**:

(a) **on paper**, the following number of sheets:

request (including declaration sheets)	:	5
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	:	240
claims	:	123
abstract	:	1
drawings	:	
Sub-total number of sheets	:	369
sequence listing	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	369

(b) ☐ **only in electronic form** (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ **also in electronic form** (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listing: .....
- ☐ tables related thereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is **accompanied by** the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*:

		Number of items
1. ☒ fee calculation sheet	:	1
2. ☐ original separate power of attorney	:	
3. ☒ original general power of attorney	:	7
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	2
5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:	
7. ☐ translation of international application into *(language)*:	:	
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
9. ☐ sequence listing in electronic form *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:	
10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*)	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
11. ☒ other *(specify)*: Transmittal Letter	:	1

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Linda S. Evans
Reg. No. 33,873

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's file reference: PRD2645PCT

Applicant: Janssen Pharmaceutica N.V. et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE . . . . . 300.00 [T]

2. SEARCH FEE . . . . . 2,059.00 [S]

International search to be carried out by ISA/EP

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter **Sub-total number of sheets** / Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter **Total number of sheets**: 369

[i1] first 30 sheets . . . . . 1086.00 [i1]

[i2] 339 (number of sheets in excess of 30) x 12.00 (fee per sheet) = 4068.00 [i2]

[i3] additional component (only if a sequence listing and/or tables related thereto are filed in electronic form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x _____ (fee per sheet) = _____ [i3]

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I . . . . 5154.00 [I]

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT *(if applicable)* . . . . . 40.00 [P]

5. TOTAL FEES PAYABLE . . . . . 7553 .00 TOTAL

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

MODE OF PAYMENT *(Not all modes of payment may be available at all receiving Offices)*

- [x] authorization to charge deposit account (see below)
- [ ] postal money order
- [ ] cash
- [ ] coupons
- [ ] cheque
- [ ] bank draft
- [ ] revenue stamps
- [ ] other *(specify)*:

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

- [x] Authorization to charge the total fees indicated above.
- [x] *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
- [x] Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 10-0750

Date: 21 March 2007

Name: Linda S. Evans

Signature: [signature]

Form PCT/RO/101 (Annex) (April 2006) *See Notes to the fee calculation sheet*

609

PCT

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.5)

The undersigned person(s):
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Filip De Corte
Turnhoutseweg 30
B- 2340 Beerse
Belgium

hereby appoint(s) the following person as: [X] agent [ ] common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Evans, Linda S.
Johnson & Johnson
Patent Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
United States of America

to represent the undersigned before

[X] all the competent International Authorities
[ ] the International Searching Authority only
[ ] the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office

United States Patent and Trademark Office as receiving Office

and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature(s) *(where there are several persons, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading this power):*

Filip De Corte
Proxy Holder

Date: 15 December 2003

610

PCT

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

ALLISON, Brett
2741 Caminito Cedros
Del Mar, CA 92014
U.S.A.

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HARBOUR, John W. (Reg. No. 31,365)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873)
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332)
SHEN, Evelyn D. (Reg. No. 39,834)
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200)
All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before
☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office
United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Date: 2/25/04

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

G11

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

BRANSTETTER, Bryan James
2536 Marron Road, #101
Carlsbad, CA 92010
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);
All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before
☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Date: 3-21-2007

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

612

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

BREITENBUCHER, James Guy
2433 North Summit Circle Glen
Escondido, CA 92026
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);

All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before:

☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*

Date: 3/21/2007

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

613

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

HACK, Michael D.
12928 Carmel Creek Road, #45
San Diego, CA 92130
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);

All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Date: 3/22/07

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

614

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

HAWRYLUK, Natalie A.
4379 Mistral Place
San Diego, CA 92130
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);
All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Date: 3/21/07

615

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

LEBSACK, Alec D.
13141 Sierra Mesa Court
San Diego, CA 92129
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);

All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before
☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Alec Lebsack

Date: 21-March-2007

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

616

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

MCCLURE, Kelly J.
17012 Arena Way
Ramona, CA 92065
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);

All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Date:

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

617

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.5)

The undersigned applicant(s) *(Names should be indicated as they appear in the request)*:

MERIT, Jeffrey E.
11348 Vista Sorrento Parkway, #202
San Diego, CA 92130
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

EVANS, Linda S. (Reg. No. 33,873);
JOHNSON, Philip S. (Reg. No. 27,200);
JUANOS i TIMONEDA, Jesus (Reg. No. 43,332); and
KAIS, Samuel M. (Reg. No. 42,705)
KENTOFFIO, Joseph S. (Reg. No. 33,189)
PALO, Ralph R. (Reg. No. 29,486)
PLANTZ, Bernard F. (Reg. No. 32,091);

All of
Johnson & Johnson Corporate Law Department
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
U.S.A.

to represent the undersigned before
☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office United States Patent and Trademark Office as receiving Office and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) *(where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power)*:

Date: 3-21-2007

Form PCT/Model of power of attorney (for several international applications) (July 1992)

618

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/109355 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/007166

(22) International Filing Date: 21 March 2007 (21.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/785,415 21 March 2006 (21.03.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ALLISON, Brett, D.** [US/US]; 2741 Caminito Cedros, Del Mar, CA 92014 (US). **BRANSTETTER, Bryan, James** [US/US]; 2536 Marron Road, #101, Carlsbad, CA 92010 (US). **BREITENBUCHER, James, Guy** [US/US]; 2433 North Summit Circle Glen, Escondido, CA 92026 (US). **HACK, Michael, D.** [US/US]; 12928 Carmel Creek Road, #45, San Diego, CA 92130 (US). **HAWRYLUK, Natalie, A.** [CA/US]; 4379 Mistral Place, San Diego, CA 92130 (US). **LEBSACK, Alec, D.** [US/US]; 13141 Sierra Mesa Court, San Diego, CA 92129 (US). **MCCLURE, Kelly, J.** [US/US]; 17012 Arena Way, Ramona, CA 92065 (US). **MERIT, Jeffrey, E.** [US/US]; 11348 Vista Sorrento Parkway, #202, Escondido, CA 92130 (US).

(74) Agent: **EVANS, Linda, S.**; Patent Law Department, JOHNSON & JOHNSON, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TETRAHYDRO-PYRIMIDOAZEPINES AS MODULATORS OF TRPV1

(57) Abstract: Certain tetrahydro-pyrimidoazepine compounds are described, which are useful as TRPV1 modulators. Such compounds may be used in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by TRPV1 . Thus, the compounds may be administered to treat, e.g., pain, itch, cough, asthma, or inflammatory bowel disease.

WO 2007/109355 A2

619

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/109355 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/007166

(22) International Filing Date: 21 March 2007 (21.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/785,415 21 March 2006 (21.03.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ALLISON, Brett, D.** [US/US]; 2741 Caminito Cedros, Del Mar, CA 92014 (US). **BRANSTETTER, Bryan, James** [US/US]; 2536 Marron Road, #101, Carlsbad, CA 92010 (US). **BREITENBUCHER, James, Guy** [US/US]; 2433 North Summit Circle Glen, Escondido, CA 92026 (US). **HACK, Michael, D.** [US/US]; 12928 Carmel Creek Road, #45, San Diego, CA 92130 (US). **HAWRYLUK, Natalie, A.** [CA/US]; 4379 Mistral Place, San Diego, CA 92130 (US). **LEBSACK, Alec, D.** [US/US]; 13141 Sierra Mesa Court, San Diego, CA 92129 (US). **MCCLURE, Kelly, J.** [US/US]; 17012 Arena Way, Ramona, CA 92065 (US). **MERIT, Jeffrey, E.** [US/US]; 11348 Vista Sorrento Parkway, #202, Escondido, CA 92130 (US).

(74) Agent: **EVANS, Linda, S.**; Patent Law Department, JOHNSON & JOHNSON, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

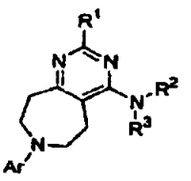
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
15 November 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 6,7,8, 9 -TETRAHYDRO- 5H- PYRIMIDO [4, 5-D] AZEPIN-4-YL] -AMINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF TRPVL FOR THE TREATMENT OF PAIN



(I)

(57) Abstract: Certain tetrahydro-pyrimidoazepine compounds are described, which are useful as TRPV1 modulators. Such compounds may be used in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by TRPV1. Thus, the compounds may be administered to treat, e.g., pain, itch, cough, asthma, or inflammatory bowel disease.

WO 2007/109355 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/007166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/55 A61K31/519 A61P25/04 A61P17/00
A61P11/14 A61P11/06 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/043367 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) pages 16,45,46, columns , pages 48,49 examples E1.4,E2-E32	1-115
A	WO 2006/024776 A (SANOFI AVENTIS [FR]) 9 March 2006 (2006-03-09) page 1; claim 1	1-115
P,A	WO 2006/044762 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]) 27 April 2006 (2006-04-27) examples claim 1	1-115

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 August 2007	31/08/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, José

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/007166

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2007/019083 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 15 February 2007 (2007-02-15) page 27 - page 29 examples 46-69 claims 30,34,36,38 -----	1-115

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/007166

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 108-115 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

623

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/007166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043367 A	27-05-2004	AU 2003291310 A1	03-06-2004
WO 2006024776 A	09-03-2006	AR 050283 A1	11-10-2006
		AU 2005279085 A1	09-03-2006
		CA 2576727 A1	09-03-2006
		EP 1776340 A1	25-04-2007
		FR 2874015 A1	10-02-2006
		KR 20070044000 A	26-04-2007
		US 2007149602 A1	28-06-2007
WO 2006044762 A	27-04-2006	NONE	
WO 2007019083 A	15-02-2007	NONE	

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/785,415	03/21/2006		450	PRD2645USPSP			

CONFIRMATION NO. 8355

FILING RECEIPT

OC000000018509605

Philip S. Johnson, Esq.
Patent Law Department
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003

RECEIVED
APR 14 2006
J&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 04/12/2006

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. **If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).**

Applicant(s)

Bryan James Branstetter, San Diego, CA;
James Guy Breitenbucher, Escondido, CA;
Michael D. Hack, San Diego, CA;
Natalie A. Hawryluk, San Diego, CA;
Alec D. Lebsack, San Diego, CA;
Jeffrey E. Merit, San Diego, CA;

Power of Attorney:
Linda Evans--33873

If Required, Foreign Filing License Granted: 04/10/2006

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is US60/785,415

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: Not applicable

Early-Publication Request: Not applicable

Title

Tetrahydro-pyrimidoazepines as modulators of TRPV1

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, http://www.stopfakes.gov. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject

matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371(c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	TOT CLMS	IND CLMS
11/726,756	03/21/2007	1624	8030	PRD2645USNP	115	5

CONFIRMATION NO. 1303

UPDATED FILING RECEIPT

27777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

OC000000024166484

JUN 05 2007

J & J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 05/31/2007

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. **If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).**

Applicant(s)

Brett D. Allison, Del Mar, CA;
Bryan James Branstetter, Carlsbad, CA;
James Guy Breitenbucher, Escondido, CA;
Michael D. Hack, San Diego, CA;
Natalie A. Hawryluk, San Diego, CA;
Alec D. Lebsack, San Diego, CA;
Kelly J. McClure, Ramona, CA;
Jeffrey E. Merit, San Diego, CA;

Power of Attorney: The patent practitioners associated with Customer Number 000027777.

Domestic Priority data as claimed by applicant

This appln claims benefit of 60/785,415 03/21/2006

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 04/11/2007

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is US11/726,756

Projected Publication Date: 09/27/2007

Non-Publication Request: No

628

Early Publication Request: No

Title

Tetrahydro-pyrimidoazepines as modulators of TRPV1

Preliminary Class

514

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, http://www.stopfakes.gov. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The

date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143021 A2

(51) International Patent Classification:
F03G 7/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/012826

(22) International Filing Date: 31 May 2007 (31.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/446,497 2 June 2006 (02.06.2006) US

(71) Applicant and
(72) Inventor: **KROUSE, Wayne, F.** [US/US]; 5350 McCulloch Circle, Houston, TX 77056 (US).

(74) Agent: **PETRUZZI, James, D.**; Mason & Petruzzi, 4900 Woodway, Suite 745, Houston, TX 77056 (US).

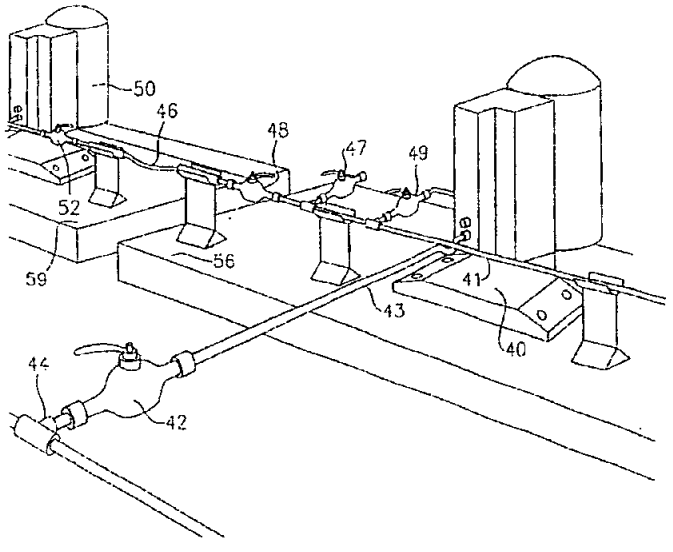
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A MACHINE AND SYSTEM FOR POWER GENERATION THROUGH MOVEMENT OF WATER



(57) Abstract: A system for power generation through movement of water having an array of power generating cells hydraulically interconnected where the array is composed of cells in a interchangeable modular arrangement, the cells are positioned to receive kinetic energy from the movement of water, and the cells convert the energy by the movement of water through a turbine that drives a hydraulic pump. The hydraulic pumps may be hydraulically isolated from each other and are connected through a hydraulic motor to a generator which may be an AC synchronous induction motor. The power generating cell may also be comprised of a single turbine and hydraulic pump combination that in turn drives a motor.

WO 2007/143021 A2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108659- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 15:30:15 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 631

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Sandra Rodriguez
Firma Responsable

Fecha Oct-10-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	8 108659
	Solicitud internacional	PCT/US2007/007166
	Fecha inicio fase nacional	21/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№13750

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 OCT. 2008
adpa11