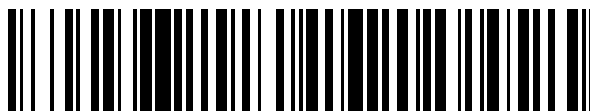


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 152**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2007 E 07753768 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2024368**

54 Título: **Derivados de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina como moduladores de TRPV1 para el tratamiento de dolor.**

30 Prioridad:

21.03.2006 US 785415 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ALLISON, BRETT, D.;
BRANSTETTER, BRYAN, JAMES;
BREITENBUCHER, JAMES, GUY;
HACK, MICHAEL, D.;
HAWRYLUK, NATALIE, A.;
LEBSACK, ALEC, D.;
MCCLURE, KELLY, J. y
MERIT, JEFFREY, E.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 474 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-d]azepin-4-il]-amina como moduladores de TRPV1 para el tratamiento de dolor

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos nº 601785.415 presentada el 21 de marzo de 2006.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de tetrahidro-pirididoazepina, composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por actividad de TRPV1.

Antecedentes de la invención

Las proteínas de los canales receptores de potencial transitorio (TRP) constituyen una familia grande y diversa de proteínas que se expresan en muchos tejidos y tipos de células. Una proteína de los canales TRP de particular interés es el receptor 1 de vainilloide (TRPV1 o VR1), un canal de Ca^{2+} no selectivo que es la diana molecular de compuestos de vainilloide (por ejemplo, capsaicina y resiniferatoxina). Tales compuestos de vainilloide son conocidos por despolarizar selectivamente nociceptores, neuronas aferentes primarias especializadas que participan en la ruta de señalización que conduce a la sensación de dolor. TRPV1 se activa por un diverso intervalo de estímulos, que incluyen vainilloides, despolarización de la membrana; calor, elongación, pH bajo, mediadores inflamatorios (por ejemplo, metabolitos de lipoxigenasa) y compuestos de endocannabinoide. Debido a que la extrema actividad de nociceptores contribuye a dolor no deseado, afecciones inflamatorias, termorregulación y control del tono de músculos lisos y reflejos en mamíferos, la modulación de la señalización en esta ruta es importante en el tratamiento y la profilaxis de diversos síndromes clínicos (Caterina, M.J., Pain 2003, 105(1-2), 5-9; Caterina, M.J. y col., Annu. Rev. Neurosci. 2001, 24, 487-517; Tominaga, M. y col., J. Neurobiol. 2004, 61, 3-12; Voets, T. y col., Nature 2004, 430, 748-754).

Debido a la conexión de TRPV1 con el sistema nervioso sensorial, los agonistas y antagonistas de TRPV1 pueden ser terapéuticamente útiles en el tratamiento o la profilaxis de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de TRPV1, tales como: i) dolor (por ejemplo, dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático); ii) picor (Kim y col., Neurosci. Lett. 2004, 361, 159) y diversos trastornos inflamatorios (Stucky, C.L. y col., Neuroscience 1998, 84, 1257; Moore, B.A. y col., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002, 282, G1045; Kwak, J.Y. y col., Neuroscience 1998, 86, 619; Morris, V.H. y col., Pain 1997, 71, 179; Greiff, L. y col., Thorax 1995, 50, 225); iii) trastornos del oído interno (Balaban, C.D. y col., Hear. Res. 2003, 175, 165-70; Zheng, J. y col., J. Neurophys. 2003, 90, 444-55); iv) fiebre y otros trastornos o síntomas afectados por la termorregulación (Jancso-Gabor y col., J. Physiol. 1970, 206, 495; Swanson y col., J. Med. Chem. 48, 1857; lida y col., Neurosci. Lett. 2005, 378, 28); v) disfunción traqueobronquial y diafragmática; y vi) trastornos gastrointestinales y de las vías urinarias (Lazzeri, M. y col., Eur. Urology 200, 792-798; Apostolidis, A. y col., Urology 2005, 65, 400-405). Adicionalmente, los moduladores de TRPV1 pueden ser terapéuticamente útiles en el tratamiento o la profilaxis de ansiedad (Marsch, R. y col., J. Neurosci. 2007, 27(4), 832-839); trastornos relacionados con los ojos (tales como glaucoma, pérdida de visión y elevada tensión intraocular) (Calkins, D.J. y col., Resumen de la reunión anual de ARVO 2006, Programa nº 1557, Póster nº B93); alopecia (por ejemplo, estimulando el crecimiento capilar) (Bodo, E. y col., Am. J. Pathol. 2005, 166(4), 985-998); diabetes (incluyendo diabetes resistente a insulina o afecciones diabéticas mediadas por sensibilidad o secreción de insulina) (Razavi, R. y col., Cell 2006, 127(6), 1097-1099; Akiba, Y. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 321(1), 219-225).

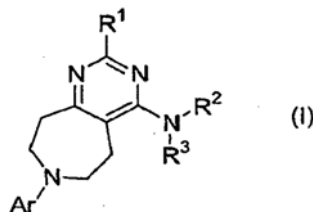
La acidosis es una característica bien establecida de la isquemia cerebral. El pH del tejido puede disminuir a 6 o menos, suficiente para activar canales de TRPV1 expresados en el SNC. Por tanto, los antagonistas de TRPV1 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados a circulación sanguínea reducida al SNC o hipoxia en el SNC, tales como traumatismo craneal, lesión medular, accidente cerebrovascular tromboembólico o hemorrágico, ataques isquémicos transitorios, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, parada cardíaca, estado epiléptico, asfisia perinatal, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

La publicación internacional nº WO05/014558 (Feb. 177, 2005) describe ciertos inhibidores de aminopirimidina de canal de sodio y potasio regulado por voltaje. Se desvelan diversas pirimidinas bicíclicas como moduladores de receptores de serotonina en la solicitud de patente de EE.UU. nº 11/460.294 presentada el 27 de julio de 2006 (expediente de agente nº PRD2511). Los compuestos de pirimidinas condensadas se desvelan como inhibidores de canales de iones regulados por voltaje en la publicación internacional WO 05/014558. También se desvelan diversas pirimidinas bicíclicas en la publicación internacional nº WO 05/066171 y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2005/0165032 como inhibidores del canal de TRPV1. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes moduladores de TRPV1 con propiedades farmacéuticas deseables.

Resumen de la invención

Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de tetrahidro-pirimidoazepina tienen actividad moduladora de TRPV1. Así, la invención se refiere a las realizaciones generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas al presente, que se incorporan por referencia en el presente documento.

Así, en un aspecto general la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que:

R¹ es -H; -NR^aR^b; -OH; un grupo -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquil C₁-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, -O-bencilo, -S-alquilo C₁₋₆, -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquil C₁-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -S-fenilo, -S-bencilo o -SO₂-alquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con uno o dos restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^eR^f y halo; o un grupo fenilo, cicloalquilo monocíclico o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^eR^f o halo;

en la que R^a y R^b son cada uno independientemente -H; -alquilo C₁₋₆; un grupo alquilo -C₂₋₃ sustituido con un sustituyente -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^eR^f o halo; o un grupo cicloalquilo monocíclico saturado, -alquil C₁-(cicloalquilo monocíclico saturado), heterocicloalquilo monocíclico saturado, -alquil C₁-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), fenilo, bencilo o -alquil C₁-(heteroarilo monocíclico) sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^eR^f y halo; o

R^a y R^b, tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado o heterocicloalquilo bicíclico de puente sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₄-OH, -alquil C₁₋₂-O-alquilo C₁₋₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^eR^f, halógeno, -CO₂H y bencilo;

en la que R^c y R^d son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₆; o R^c y R^d, tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

en la que R^p y R^q son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₆; o R^p y R^q, tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

en la que R^e y R^f son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₆; o R^e y R^f, tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

R² es -H o -alquilo C₁₋₆;

R³ es un grupo cicloalquilo monocíclico, fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo o tetrahydroisoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g;

en la que cada sustituyente R^g es -alquilo C₁₋₆; -alquil C₁₋₄-OH sin sustituir o sustituido con -CF₃; cicloalquilo monocíclico saturado; -OH; -O-alquilo C₁₋₆; fenoxi; -CN; -NO₂; -N(R^h)Rⁱ; -alquil C₁₋₄-N(R^h)Rⁱ; -C(O)N(R^h)Rⁱ; -N(R^h)C(O)R; -N(R^h)SO₂-alquilo C₁₋₆; -C(O)alquilo C₁₋₆; -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆; -SO₂CF₃; -SO₂N(R^h)Rⁱ; -SCF₃; halo; -CF₃; -OCF₃; -CO₂H; -CO₂-alquilo C₁₋₆; -C(R^j)(R^x)-CN; -C(R^j)(R^x)-OH; -C(R^j)(R^x)-CO₂-alquilo C₁₋₆; -C(R^j)(R^x)-CO₂H; -C(R^j)(R^x)-C(O)N(R^h)Rⁱ; fenilo; o heteroarilo monocíclico; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-; en las que R^h y Rⁱ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₆; o R^h y Rⁱ (cuando ambos están presentes), tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado; R^j es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆ o -CF₃; R^x es -H o -alquilo C₁₋₆; o R^j y R^x tomados conjuntamente con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo monocíclico;

y

Ar es un grupo fenilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^k;

en la que cada sustituyente R^k es independientemente -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₂-OH, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, fenoxi, -CN, -NO₂, -N(R^l)R^m, -C(O)N(R^l)R^m, -N(R^l)C(O)R^m, -N(R^l)SO₂-alquilo C₁₋₆, -N(R^l)SO₂CF₃, -C(O)alquilo C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂N(R^l)R^m, -SCF₃, halógeno, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H o -CO₂-alquilo C₁₋₆;

o

dos sustituyentes R^k adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-;

en la que R^l y R^m son cada uno independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo monocíclico saturado o -CF₃.

La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

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

En otro aspecto general, la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por actividad de TRPV1, que comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, la enfermedad, trastorno o afección médica está seleccionado de: dolor (dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático); picor o diversos trastornos inflamatorios; trastornos del oído interno; fiebre y otras afecciones o trastornos de la termorregulación; disfunción traqueobronquial o diafragmática; trastornos gastrointestinales y de las vías urinarias; y trastornos asociados a circulación sanguínea reducida al SNC o hipoxia en el SNC.

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

Descripción detallada de la invención y sus realizaciones preferidas

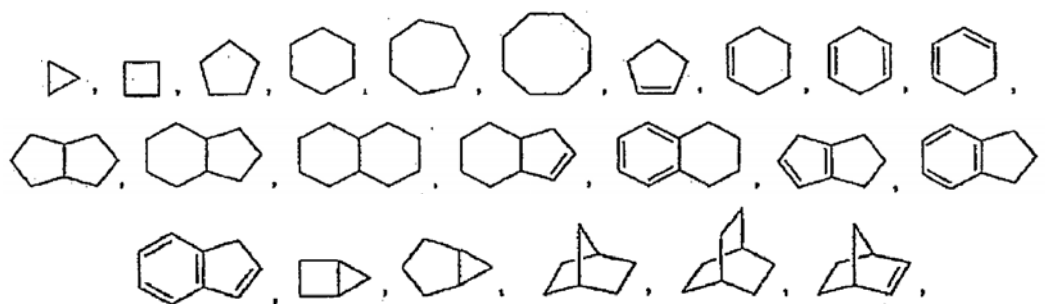
La invención puede apreciarse más completamente por referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes.

Como se usa en el presente documento, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en el presente documento en su sentido no limitante abierto.

El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente por un símbolo /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

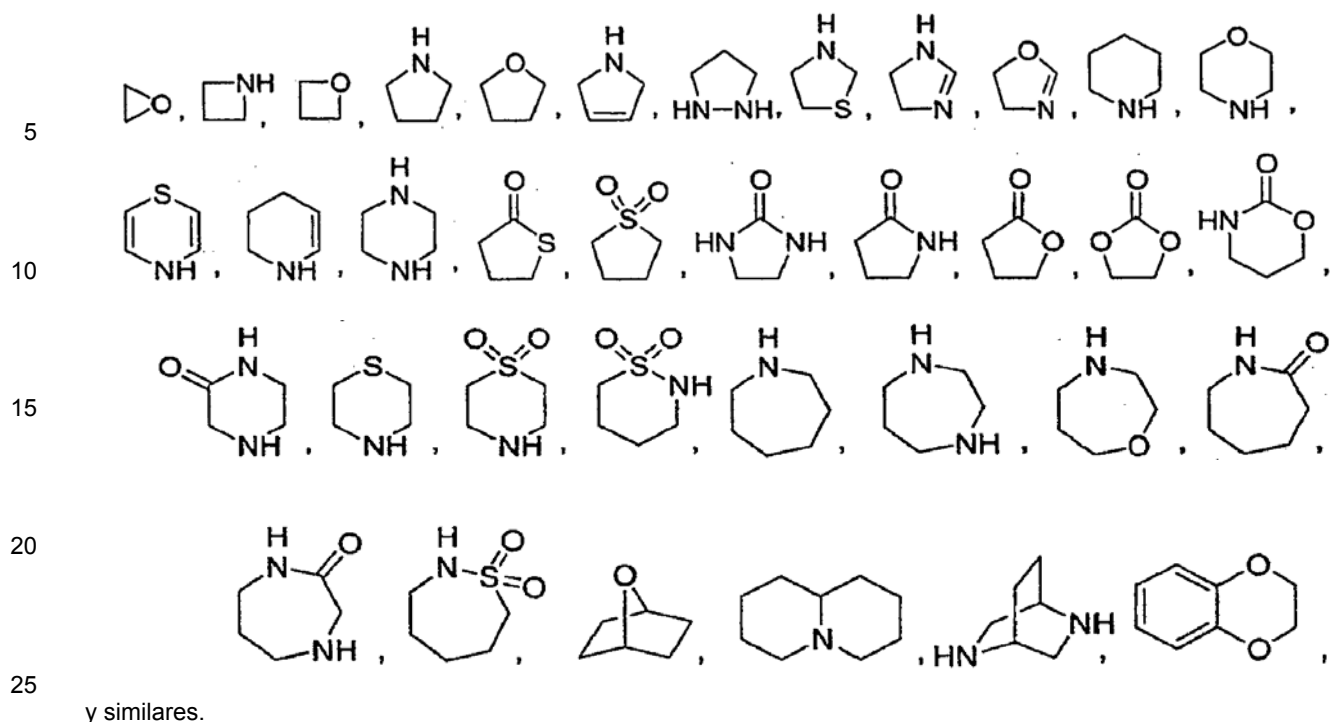
El término “alqueno” se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena (el doble enlace del grupo alqueno se forma por dos átomos de carbono hibridados sp^2). Grupos alqueno ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado o policíclico unido por puentes que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:



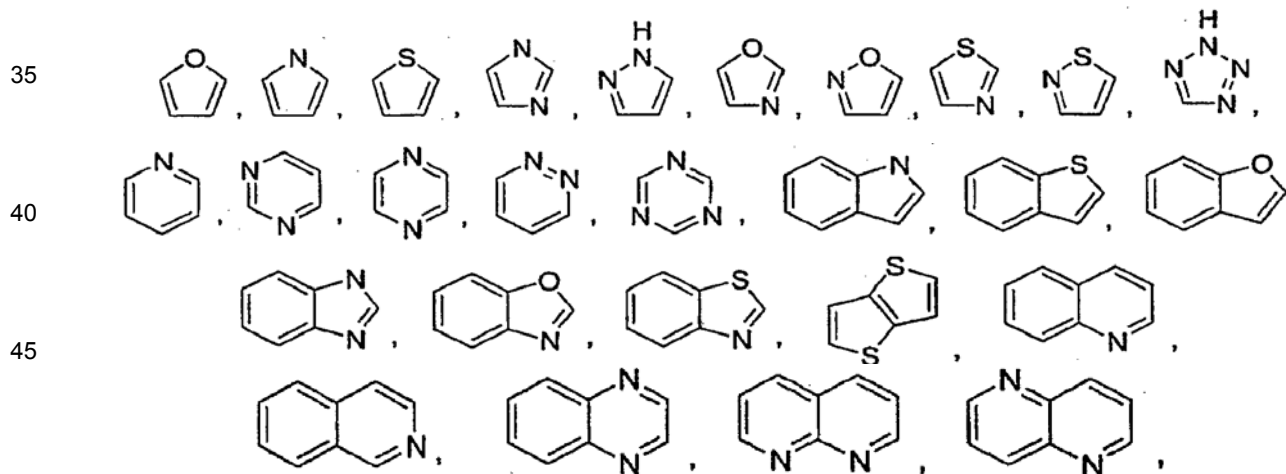
y similares.

Un “heterocicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o condensado, unido por puentes, o espiropolicíclico que está saturado o parcialmente saturado y tiene de 3 a 12 átomos de anillo por estructura de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre los miembros de anillo de carbono o azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen:



y similares.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico condensado o policíclico condensado (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. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



y similares.

55 Aquellos expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse 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.

60 El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Si el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, se indica que la sustitución se produce en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En casos en los que un resto o grupo especificado no se mencione expresamente que está

65 opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que tal resto o grupo pretende estar sin sustituir.

Cualquier fórmula facilitada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, además de ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula facilitada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y, estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, cualquier fórmula facilitada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas.

Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende englobar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas sin marcar, además de formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos estén sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{16}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios de TEP o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

Cuando se refiere a cualquier fórmula dada en el presente documento, la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir el resto para la variable que aparece en cualquier parte. En otras palabras, si una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada es independiente de la elección de la especie de la misma variable en cualquier parte en la fórmula.

En realizaciones preferidas de agentes de fórmula (I), R^1 es -H o -OH. En realizaciones adicionalmente preferidas, R^1 es isopropilo o ciclopropilo. En realizaciones adicionalmente preferidas, R^1 es un grupo -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alkil C_{1-6} -(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo o -O-bencilo sin sustituir o sustituido con uno o dos restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes metilo, etilo e isopropilo. En realizaciones adicionalmente preferidas, R^1 es un grupo -S-alkil C_{1-6} , -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alkil C_{1-6} -(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -S-fenilo o -S-bencilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente metilo, etilo o isopropilo. En realizaciones adicionalmente preferidas, R^1 es metilsulfanilo o metilsulfonilo. En realizaciones adicionalmente preferidas, R^1 es un grupo heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido con un sustituyente metilo. En realizaciones adicionalmente preferidas, R^1 es un grupo furanilo, tiofenilo, tiazolilo o piridilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente metilo.

En realizaciones preferidas, R^a y R^b son cada uno independientemente -H; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente -O-alkil C_{1-4} o - NR^cR^d ; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -tiomorfolin-4-ilo, fenilo o furanilmetilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente metilo o metoxi. En otras realizaciones preferidas, R^a y R^b son cada uno independientemente -H, metilo, isopropilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo o 2-dimetilamino-etilo. En otras realizaciones preferidas, R^a y R^b , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -[1,2]tiazinan-2-ilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, o 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alkil C_{1-6} , hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, flúor, -OH o $-\text{CO}_2\text{H}$.

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

En realizaciones preferidas, R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, piridilmetilo, benzotiadiazolilo,

tetrahydroquinolinilo o tetrahydroisoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g . En otras realizaciones preferidas, R^3 es un grupo 2-piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g . En otras realizaciones preferidas, R^3 es un grupo 2-piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g . En otras realizaciones preferidas, R^3 es un grupo 3-piridilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente R^g .

5 En realizaciones preferidas, cada sustituyente R^g es independientemente metilo, isopropilo, terc-butilo, -CF₃, flúor, cloro, bromo, -OCF₃, -SO₂NH₂, -OCH₃, fenoxi, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH, -NO₂, -CN, -NH₂, -C(O)CH₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -CON(CH₃)₂, -CO₂H, fenilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, -SCH₃, oxazolilo, -SO₂-(pirrolidinilo), -SO₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CO₂CH₃, -C(CH₃)₂-CO₂H, 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 -SO₂CH₃; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-. En otras realizaciones preferidas, cada sustituyente R^g es independientemente metilo, isopropilo, terc-butilo, flúor, -CF₃, cloro, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂OH, -C(CH₃)₂-CO₂H, acetilo, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃.

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

20 En realizaciones preferidas, R^j es -H, metilo o -CF₃. En realizaciones preferidas, R^x es -H o metilo. En otras realizaciones preferidas, R^j y R^x , tomados conjuntamente con el carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo.

25 En realizaciones preferidas, Ar es 2-piridilo sustituido con -CF₃. En otras realizaciones preferidas, Ar es 2-piridilo sustituido con -Cl, -Br, -F, metilo, -SO₂CH₃ o -SO₂CH₂CH₃. En otras realizaciones preferidas, Ar es 2-piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -CF₃, flúor, cloro, bromo, -SO₂CH₃, -NH₂, -NO₂, -CO₂CH₃, -NHSO₂CH₃, -CN, -CONH₂, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH-ciclopropilo, -SO₂NH-isopropilo, -CO₂H, -CH₂OH y metilo.

30 En realizaciones preferidas, R^l y R^m son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, isopropilo, -CF₃ o ciclopropilo.

35 En realizaciones preferidas, R^1 es -H. En otras realizaciones preferidas, R^1 es -NR^aR^b, y R^a y R^b son como se han definido previamente. En otras realizaciones preferidas, R^1 es un grupo -alquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con un sustituyente -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^eR^f o halo, y R^e y R^f son como se han definido previamente. En otras realizaciones preferidas, R^1 es metilo o isopropilo. En todavía otras realizaciones preferidas, R^1 es un grupo metilo sustituido con un sustituyente -O-alquilo C₁₋₄ o -NR^eR^f, y R^e y R^f son como se han definido previamente. En otras realizaciones preferidas, R^1 es metoximetilo o piperidinilmetilo. En otras realizaciones preferidas, R^1 es metoxi, metilsulfanilo o metilsulfonilo. En realizaciones preferidas adicionales, R^1 es ciclopropilo.

40 En realizaciones preferidas, R^a y R^b son cada uno independientemente -H; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente -O-alquilo C₁₋₄ 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-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo o fenilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₄ o halo; y R^c y R^d son como se han definido previamente. En otras realizaciones preferidas, R^a y R^b son cada uno independientemente -H, metilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo o 2-dimetilamino-etilo. Alternativamente, R^a y R^b , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-ilo o azepanilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C₁₋₆, -OH o -CO₂H.

50 En realizaciones preferidas, R^c y R^d son cada uno independientemente -H, metilo o etilo. Alternativamente, R^c y R^d , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman piperidinilo.

55 En realizaciones preferidas, R^p y R^q son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.

En realizaciones preferidas, R^e y R^f son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.

Preferentemente, R^2 es -H o metilo; más preferentemente, R^2 es -H.

60 Preferentemente, R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g , y cada sustituyente R^g es como se ha definido previamente. En otras realizaciones preferidas, R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g , y cada sustituyente R^g es como se ha definido previamente. En realizaciones preferidas adicionales, R^3 es un grupo piridilo, tiazolilo o piridazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g , y cada sustituyente R^g es como se ha definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^g , y cada sustituyente R^g es como se ha

definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, R³ es un grupo bencilo o fenetilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g, y cada sustituyente R^g es como se ha definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, R³ es un grupo 2-piridilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente R^g, y el sustituyente R^g es como se ha definido previamente.

5 Preferentemente, cada sustituyente R^g es -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, fenoxi, -CN, -NO₂, -N(R^h)Rⁱ, -C(O)N(R^h)Rⁱ, -N(R^h)C(O)Rⁱ, -N(R^h)SO₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂N(R^h)Rⁱ, -SCF₃, halógeno, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -C(R^l)₂-CN o -C(R^l)₂-OH, y R^h, Rⁱ y R^l son como se han definido previamente. Alternativamente, dos restos R^g adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-. En otras realizaciones preferidas, cada sustituyente R^g es isopropilo, terc-butilo, -CF₃, cloro, -OCF₃, -SO₂NH₂, -OCH₃, fenoxi, bromo, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH, -NO₂, -CN, -NH₂, -C(O)CH₃, -SO₂CF₃ o -SCF₃; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-. En todavía otras realizaciones preferidas, cada sustituyente R^g es isopropilo, terc-butilo, -CF₃, cloro, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-OH o -SO₂CF₃.

15 En realizaciones preferidas, R^h y Rⁱ son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.

En realizaciones preferidas, R^j es -H, metilo o etilo.

20 En realizaciones preferidas, Ar es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k, y cada sustituyente R^k es como se ha definido previamente. En otras realizaciones preferidas, Ar es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente -NO₂, -N(R^l)R^m, -C(O)N(R^l)R^m, -N(R^l)C(O)R^m, -N(R^l)SO₂-alquilo C₁₋₆, -N(R^l)SO₂CF₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃, y R^l y R^m son como se han definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, Ar es un grupo heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k, y cada sustituyente R^k es como se ha definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, Ar es 2-piridilo sustituido con -CF₃, -NO₂ o -N(R^l)R^m, y R^l y R^m son como se han definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, Ar es 2-piridilo sustituido con -Cl, -Br, metilo o -SO₂CH₃. En todavía otras realizaciones preferidas, Ar es quinoxalino o ftalizinilo. En todavía otras realizaciones preferidas, Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sustituido en un átomo del 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 ha definido previamente.

30 En realizaciones preferidas, cada sustituyente R^k es -alquilo C₂₋₆, -OH, fenoxi, -CN, -NO₂, -N(R^l)R^m, -C(O)N(R^l)R^m, -N(R^l)C(O)R^m, -N(R^l)SO₂-alquilo C₁₋₆, -N(R^l)SO₂CF₃, -C(O)alquilo C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂N(R^l)R^m, -SCF₃, -OCF₃, -CO₂H o -CO₂-alquilo C₁₋₆; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-; y R^l y R^m son como se han definido previamente. En todavía otras realizaciones preferidas, cada sustituyente R^k es -N(R^l)R^m, -NO₂, -N(R^l)SO₂CF₃ o -N(R^l)SO₂CH₃, y R^l y R^m son como se han definido previamente.

35 En realizaciones preferidas, R^l y R^m son cada uno independientemente -H, metilo, etilo o -CF₃.

40 Otras realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) en la que:

45 a) R¹ es -H, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -CH₂-O-alquilo C₁₋₄ o -CH₂-NR^eR^f; R² es -H; R³ es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir 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 han definido previamente; o

50 b) R¹ es -H, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -CH₂-O-alquilo C₁₋₄ o -CH₂-NR^eR^f; R² es -H; R³ es un grupo bencilo, fenetilo, indanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g; y Ar es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k, en la que cada sustituyente R^k es -alquilo C₂₋₆, -OH, fenoxi, -CN, -NO₂, -N(R^l)R^m, -C(O)N(R^l)R^m, -N(R^l)C(O)R^m, -N(R^l)SO₂-alquilo C₁₋₆, -N(R^l)SO₂CF₃, -C(O)alquilo C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂N(R^l)R^m, -SCF₃, -OCF₃, -CO₂H o -CO₂-alquilo C₁₋₆; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C₁₋₂-O-; y R^a, R^b, R^e, R^f, R^g, R^l y R^m son como se han definido previamente; o

55 c) R¹ es -H, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -CH₂-O-alquilo C₁₋₄ o -CH₂-NR^eR^f; R² es -H; R³ es un grupo bencilo o fenetilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g; y Ar es 2-piridilo sustituido con -CF₃, -NO₂ 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 han definido previamente; o

60 d) R¹ es -alquilo C₁₋₆; R² es -H; R³ es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k; y R^g y R^k son como se han definido previamente; o

65 e) R¹ es -H, -NR^aR^b, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -CH₂-O-alquilo C₁₋₄ o -CH₂-NR^eR^f; R² es -H; R³ es un grupo fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g; y Ar es un grupo heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir 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 han definido previamente; 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 la que cada sustituyente R^g es $-alquilo\ C_{1-6}$, $-OH$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, fenoxi, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)SO_2-alquilo\ C_{1-6}$, $-C(O)alquilo\ C_{1-6}$, $-S(O)_{0-2}-alquilo\ C_{1-6}$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^h)R^i$, $-SCF_3$, halógeno, $-CO_2H$, $-CO_2-alquilo\ C_{1-6}$, $-C(R^j)_2-CN$ o $-C(R^j)_2-OH$; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados conjuntamente forman $-O-alquilo\ C_{1-2}-O-$; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir 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 han definido previamente; 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 sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g ; y Ar es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k ; y R^a , R^b , R^g y R^k son como se han definido previamente.

La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I), preferentemente de aquellos descritos anteriormente. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento son especialmente preferidas.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido libre o base de un compuesto representado por la fórmula (I) que es no tóxica, biológicamente tolerable, o de otro modo biológicamente adecuada para administración al sujeto. Véanse, generalmente, S.M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, 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, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la materia, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, 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 tal 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 deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. 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, cinc, aluminio y litio.

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

La invención también se refiere a procedimientos de tratamiento empleando profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, tras la administración a un sujeto, da el compuesto *in vivo* mediante un procedimiento químico o fisiológico tal como solvolisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ponerse a pH fisiológico se convierte en el compuesto de fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, biológicamente intolerable, o de otro modo biológicamente inadecuado, para administración al sujeto. Procedimientos ilustrativos

para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Profármacos a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, covalentemente unidos mediante un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, comúnmente designados por los símbolos de tres letras, además de 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Tipos adicionales de profármacos pueden producirse, por ejemplo, derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Amidas a modo de ejemplo incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquil C₁₋₆-aminas primarias y di(alquil C₁₋₆)aminas secundarias. Aminas secundarias incluyen restos de anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco, alquil C₁₋₃-aminas primarias y di(alquil C₁₋₂)aminas. Ésteres a modo de ejemplo de la invención incluyen alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo y ésteres de fenil(alquilo C₁₋₆). Ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. También pueden prepararse profármacos derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como aquellos explicados resumidamente en Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19,115. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino pueden también dar profármacos. Derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. La derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etílicos, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o en la que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente, también es útil para dar profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también puede derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

También se describen metabolitos farmacéuticamente activos.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la materia. Véase, por ejemplo, Bertolini y col., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan y col., 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 col., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos farmacéuticamente aceptables (conjuntamente, "agentes") de la presente invención son útiles como moduladores de TRPV1 en los procedimientos de la invención. Los agentes pueden usarse en los procedimientos inventivos para el tratamiento o prevención de afecciones médicas, enfermedades o trastornos mediados por la modulación de TRPV1, tales como aquellos descritos en el presente documento. Los síntomas o estados de enfermedad pretenden incluirse dentro del alcance de "afecciones médicas, trastornos o enfermedades".

Por consiguiente, la invención se refiere a agentes farmacéuticos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por actividad de TRPV1, tales como: i) dolor (dolor agudo, crónico, inflamatorio o neuropático); ii) picor o diversos trastornos inflamatorios; iii) trastornos del oído interno; iv) fiebre y otros trastornos de la termorregulación; v) disfunción traqueobronquial o diafragmática; vi) trastornos gastrointestinales y de las vías urinarias; y vii) trastornos asociados a circulación sanguínea reducida al SNC o hipoxia en el SNC.

En una realización preferida, un agente de la presente invención se administra para tratar dolor. El dolor puede asociarse a diversas enfermedades, trastornos o afecciones, y puede incluir diversas etiologías. Tipos a modo de ejemplo de dolor tratable con un agente modulador de TRPV1 según la invención incluyen dolor que se produce a partir de o producido por: osteoartritis, trastornos del manguito de los rotadores, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis inflamatoria), fibromialgia, migraña y cefalea (por ejemplo, cefalea en brotes, cefalea sinusal o cefalea tensional; véase, Goadsby Curr. Pain Headache Reports 2004, 8, 393), sinusitis, mucositis oral, dolor de muelas, traumatismo dental, extracciones dentales, infecciones dentales, quemadura, quemadura solar, dermatitis, psoriasis, eccema, picadura o mordedura de insecto, dolor por quemadura (Bolkskei y col., Pain 2005, en prensa), trastornos musculoesqueléticos, fracturas de hueso, esguinces ligamentosos, fascitis plantar, costocondritis, tendinitis, bursitis, codo de tenista, codo de lanzador, tendinitis patelar, lesión por esfuerzo repetitivo, síndrome miofascial, distensión muscular, miositis, trastorno de la articulación temporomandibular, amputación, lumbalgia, lesión de la médula espinal, dolor de cuello, latigazo cervical, espasmos de la vejiga, trastornos del tubo GI, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, cólico uretral, cólico renal, faringitis, calenturas, estomatitis, otitis externa,

otitis media (Chan y col., *Lancet* 2003, 361, 385), síndrome de boca ardiente, mucositis, dolor esofágico, espasmos esofágicos, trastornos abdominales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis, enteritis, trastorno del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, distensión de colon, constricción abdominal, diverticulosis, diverticulitis, gas intestinal, hemorroides, fisuras anales, trastornos anorrectales, prostatitis, epididimitis, dolor testicular, proctitis, dolor rectal, colecistitis, parto, alumbramiento, endometriosis, calambres menstruales, dolor pélvico, vulvodinia, vaginitis, infecciones orolabiales y genitales (por ejemplo, herpes simple), pleuritis, pericarditis, dolor de pecho no cardíaco, contusiones, abrasiones, incisión de la piel (Honore, P. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 410-21), dolor postoperatorio, neuropatía periférica, neuropatía central, neuropatía diabética, neuralgia herpética aguda, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, dolor facial atípico, radiculopatía, neuropatía asociada al VIH, lesión nerviosa física, causalgia, distrofia simpático-refleja, ciática, radiculopatía cervical, torácica o lumbar, plexopatía braquial, plexopatía lumbar, trastornos neurodegenerativos, neuralgia occipital, neuralgia intercostal, neuralgia supraorbital, neuralgia inguinal, meralgia parestésica, neuralgia genitofemoral, síndrome del túnel carpiano, neuroma de Morton, síndrome post-mastectomía, síndrome post-toracotomía, síndrome post-poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Raynaud, espasmo de la arteria coronaria (angina de Prinzmetal o de variante), hiperalgesia visceral (Pomonis, J.D. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62), dolor talámico, cáncer (por ejemplo, dolor producido por cáncer, por tratamiento de cáncer por radiación o quimioterapia, o por lesiones nerviosas u óseas asociadas a cáncer (véase, Menendez, L. y col., *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H. y col., *Pain* 2005, 117, 19-29), o dolor de destrucción ósea (véase, Ghilardi, J.R. y col., *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31)), infección o enfermedad metabólica. Adicionalmente, los compuestos pueden usarse para tratar indicaciones de dolor tales como dolor visceral, dolor ocular, dolor térmico, dolor dental, dolor inducido por capsaicina (además de otros síntomas inducidos por capsaicina tales como tos, lacrimación y broncoespasmo).

En otra realización preferida, los agentes se administran para tratar: picor, que puede producirse a partir de diversas fuentes, tales como trastornos dermatológicos o inflamatorios; o trastornos inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en: trastornos renales o hepatobiliares, trastornos inmunológicos, reacciones a la medicación y afecciones desconocidas/idiopáticas. Trastornos inflamatorios tratables con un agente inventivo incluyen, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino (III), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Geppetti, P. y col., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y. y col., *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. y col., *Neurogastroenterol. Motil.*, 2004, 16, 811), osteoartritis (Szabo, A. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119), psoriasis, artritis psoriásica, 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 otras realizaciones preferidas, los trastornos del oído interno se tratan con un agente inventivo. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, hiperacusia, tinnitus, hipersensibilidad vestibular y vértigo episódico.

En otra realización preferida, las disfunciones traqueobronquiales y diafragmáticas se tratan con un agente inventivo, que incluye, por ejemplo, asma y respuestas inmunitarias relacionadas con la alergia (Agopyan, N. y col., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopyan, N. y col., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35), tos (por ejemplo, tos aguda o crónica, o tos producida por irritación de enfermedad por reflujo gastroesofágico; véase Lalloo, U.G. y col., *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7), broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema y ataques de hipo (hipo, singulto).

En todavía otra realización preferida, los trastornos gastrointestinales y de las vías urinarias se tratan con un agente inventivo, tal como, hiperactividad de la vejiga, hiperalgesia inflamatoria, hiperreflexia visceral de la vejiga urinaria, cistitis hemorrágica (Dinis, P. y col., *J. Neurosci.* 2004, 24, 11253-11263), cistitis intersticial (Sculptoreanu, A. y col., *Neurosci. Lett.* 2005, 381, 42-46), enfermedad de próstata inflamatoria, prostatitis (Sanchez, M. y col., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 515, 20-27), náuseas, vómitos, cólicos intestinales, meteorismo intestinal, espasmos de la vejiga, tenesmo vesical, tenesmo real e incontinencia imperiosa.

En otra realización preferida, los trastornos asociados a la circulación sanguínea reducida al SNC o hipoxia en el SNC se tratan con un agente inventivo. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, traumatismo craneal, lesión medular, accidente cerebrovascular tromboembólico o hemorrágico, ataques isquémicos transitorios, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, parada cardíaca, estado epiléptico, asfisia perinatal, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.

En otras realizaciones, los agentes se administran para tratar otras enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por actividad de TRPV1, tales como: ansiedad; trastornos del aprendizaje o de la memoria; trastornos relacionados con los ojos (tales como glaucoma, pérdida de visión, elevada tensión intraocular y conjuntivitis); alopecia (por ejemplo, estimulando el crecimiento capilar); diabetes que incluye diabetes resistente a insulina o afecciones diabéticas mediadas por sensibilidad o secreción de insulina; obesidad (por ejemplo, mediante supresión del apetito); dispepsia; cólico biliar; cólico renal; síndrome de la vejiga dolorosa; esófago inflamado; enfermedad de las vías respiratorias superiores; incontinencia urinaria; cistitis aguda; y envenenamientos (tales como picaduras o

mordeduras marinas, de serpiente o de insectos, que incluyen envenenamientos por medusa, araña o raya con púa).

En realizaciones especialmente preferidas de la invención, cantidades eficaces de los moduladores de TRPV1 de la presente invención se administran para tratar dolor, picor, tos, asma o enfermedad inflamatoria del intestino.

El término “tratan” o “tratar” como se usa en el presente documento pretende referirse a la administración de un agente o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad de TRPV1. Tratar incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediada por la modulación de la actividad de TRPV1. El término “sujeto” se refiere a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un ser humano. “Moduladores” incluyen tanto inhibidores como activadores, en los que los “inhibidores” se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la expresión o actividad de TRPV1, y los “activadores” son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan por aumento la expresión o actividad de TRPV1.

En los procedimientos de tratamiento para los que los compuestos de la invención son adecuados para su uso, una cantidad eficaz de un agente farmacéutico según la invención se administra a un sujeto que padece o diagnosticado como que tiene una enfermedad, trastorno o afección tal. Una “cantidad eficaz” significa una cantidad o dosis suficiente para provocar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes en necesidad de tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección diseñada. Cantidades eficaces o dosis de los agentes de la presente invención pueden determinarse por procedimientos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y transcurso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y respuesta a fármacos, y el criterio del médico práctico. Una dosis a modo de ejemplo está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de agente por kg de peso corporal del sujeto por día, preferentemente aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg al día en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. Una vez se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si se han aliviado síntomas a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas.

Además, los agentes de la invención pueden usarse en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los compuestos adicionales pueden coadministrarse por separado con un agente de fórmula (I) o incluirse con un agente tal como principio activo adicional en una composición farmacéutica según la invención. En una realización a modo de ejemplo, compuestos activos adicionales son aquellos que son conocidos o que se ha descubierto que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por actividad de TRPV1, tales como otro modulador de TRPV1 o un compuesto activo contra otra diana asociada a la afección, trastornos o enfermedad particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un agente según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente según la invención. En una realización ilustrativa, una composición según la invención puede contener uno o más principios activos adicionales seleccionados de opioides, AINE (por ejemplo, ibuprofeno, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y naproxeno), gabapentina, pregabalina, tramadol, acetaminofeno y aspirina.

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

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente intolerable, o de otro modo biológicamente inadecuada para administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o de otro modo usada como vehículo, excipiente o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que es compatible con él. Ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, y polietilenglicoles.

Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes farmacéuticos pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas o que están disponibles para aquellos expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse en los procedimientos inventivos por una vía adecuada de administración, por

ejemplo, vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración por vía oral.

Para administración por vía oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como una disolución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes pueden formularse para dar una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día.

Los comprimidos orales pueden incluir el agente y cualquier otro principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son disgregantes a modo de ejemplo. Los aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tubo gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Cápsulas para administración por vía oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el principio activo puede mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el principio activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo o 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 por vía oral pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. 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 y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); humectantes tales como lecitina; y, si se desea, aromatizantes o colorantes.

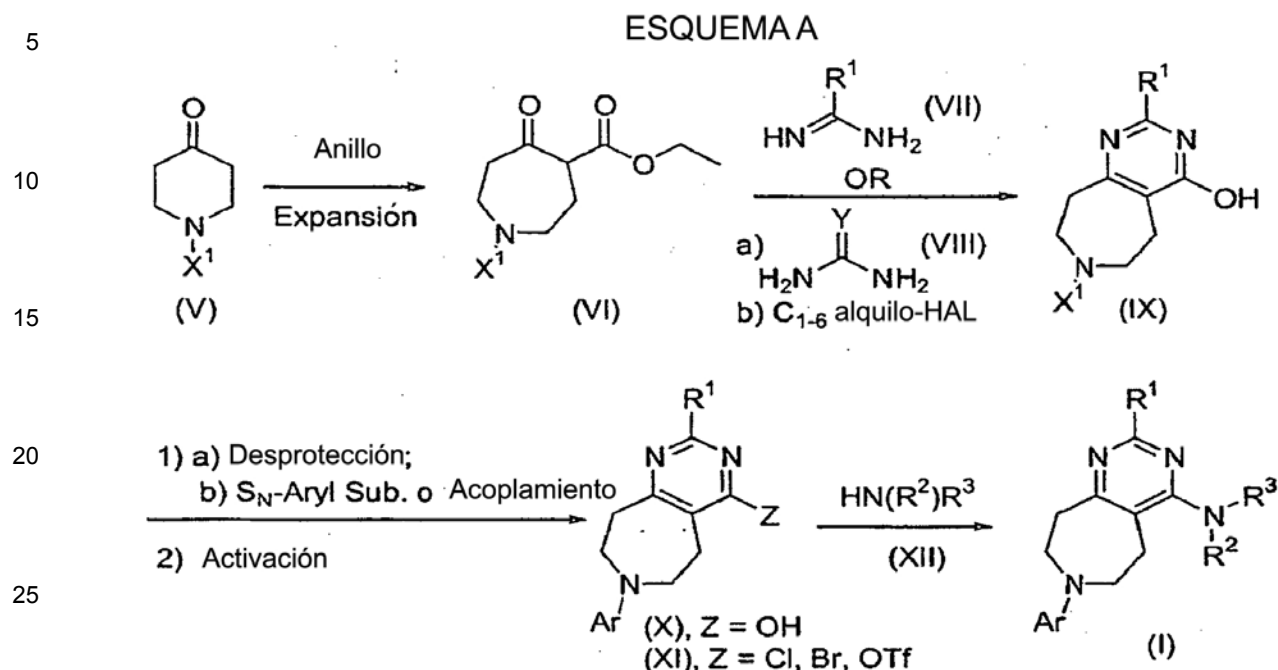
Los agentes activos de la presente invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH apropiado e isotonicidad o en aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen disolución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Tales formas pueden presentarse en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de múltiples dosis tales como viales de los que puede extraerse la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrada que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas oscilan de aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un periodo que oscila de varios minutos a varios días.

Para administración tópica, los agentes pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % de fármaco con respecto a vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

Los agentes pueden administrarse alternativamente en procedimientos de la presente invención por inhalación, mediante las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de spray que también contiene un vehículo adecuado.

Agentes preferidos útiles en los procedimientos de la invención se describirán ahora por referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes por último lugar deseados sean llevados a lo largo del esquema de reacción con o sin protección según convenga para dar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente por último lugar deseado, un grupo adecuado que pueda ser llevado a lo largo del esquema de reacción y sustituirse según convenga con el

sustituyente deseado. A menos que se especifique de otro modo, las variables son como se han definido anteriormente en referencia a la fórmula (I).



30

35

40

45

50

55

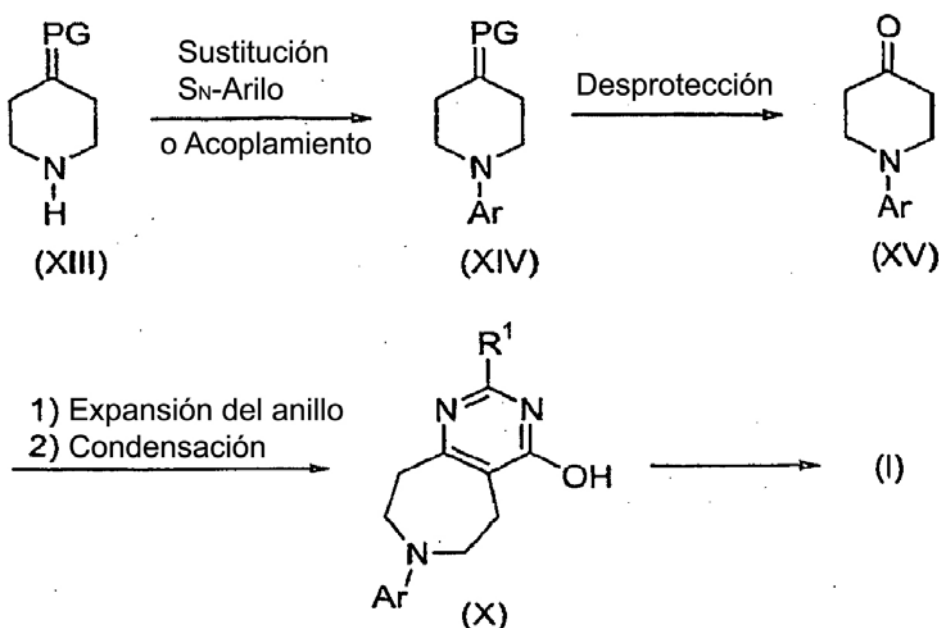
60

65

Con referencia al Esquema A general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de β -cetoésteres (VI) en los que X^1 es un grupo protector de amino adecuado, tal como un grupo bencilo o carbamato. Las piperidonas (V) protegidas están comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos conocidos. Grupos protectores preferidos para aminas incluyen grupos carbamato de terc-butilo (Boc) o bencilo. Los β -cetoésteres (VI) pueden prepararse según técnicas generales conocidas en la técnica. Por ejemplo, puede accederse a los β -cetoésteres (VI) a partir de piperidonas (V) por expansión de anillo de las piperidonas (V) con diazoacetato de etilo en presencia de un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$, en un disolvente adecuado, tal como Et_2O o CH_2Cl_2 , o una mezcla de los mismos, a temperaturas que oscilan de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente (ta). Los β -cetoésteres (VI) pueden hacerse reaccionar con amidinas o carboximidamidas (VII), o con ureas o tioureas (VIII), por ejemplo, en presencia de NaOEt o KOtBu , en un disolvente tal como EtOH o tBuOH o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre ta y la temperatura de reflujo del disolvente, para formar hidroxipirimidinas (IX). Si la condensación se hace con una urea o tiourea, la alquilación *in situ* con un cloruro o bromuro de alquilo proporciona las pirimidinas (IX) en las que R^1 es -S-alquilo C_{1-6} o -O-alquilo C_{1-6} . El grupo protector X^1 puede eliminarse usando procedimientos conocidos. Por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse con un ácido tal como TFA o HCl, en un disolvente tal como Et_2O , dioxano, EtOH o MeOH , o una mezcla de los mismos, para formar aminas (IX) en las que $\text{X}^1 = -\text{H}$. Si se obtiene una sal de ácido, la base libre correspondiente puede obtenerse por procedimientos generales adecuados conocidos en la técnica. Preferentemente, la base libre se obtiene por filtración de la sal mediante carbonato unido a resina usando un disolvente alcohólico, preferentemente MeOH . Si X^1 es un grupo bencilo, el grupo puede eliminarse según procedimientos convencionales, tales como hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd/C o $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, en un disolvente tal como EtOH . Las hidroxipirimidinas (IX) en las que X^1 es -H pueden entonces convertirse en aminas (X) usando procedimientos conocidos tales como una sustitución $\text{S}_{\text{N}}\text{-arilo}$, o acoplamientos cruzados mediados por paladio. La sustitución $\text{S}_{\text{N}}\text{-arilo}$ puede llevarse a cabo por tratamiento de hidroxipirimidinas (XI) en las que X^1 es -H, con Ar-HAL (en la que HAL es halo), tal como 2-cloro-3-trifluorometil-piridina, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , en un disolvente polar tal como DMSO, a temperaturas entre aproximadamente ta 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. Preferentemente, las hidroxipirimidinas (IX), en las que X^1 es -H, se tratan con Et_3N o $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, en disolventes adecuados, tales como n-BuOH, tBuOH , alcohol t-amílico, DMF, DMSO, DME o NMP, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de aproximadamente 100 a aproximadamente 200°C . Las pirimidinas (X) pueden entonces activarse para su uso en reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio o reacciones de $\text{S}_{\text{N}}2$ mediante procedimientos generales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento con POCl_3 , PCl_3 , PBr_3 o POBr_3 proporciona las halopirimidinas (XI) correspondientes en las que Z es -cloruro o bromuro. El tratamiento de pirimidinas (X) con anhídrido trifluorometanosulfónico o N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) en DCE, CH_2Cl_2 o THF, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como piridina, Et_3N , $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$ o KOtBu proporciona triflatos (XI) en los que Z es $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$. En una realización preferida, las pirimidinas (X) se tratan con POCl_3 en CH_3CN a temperaturas de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C .

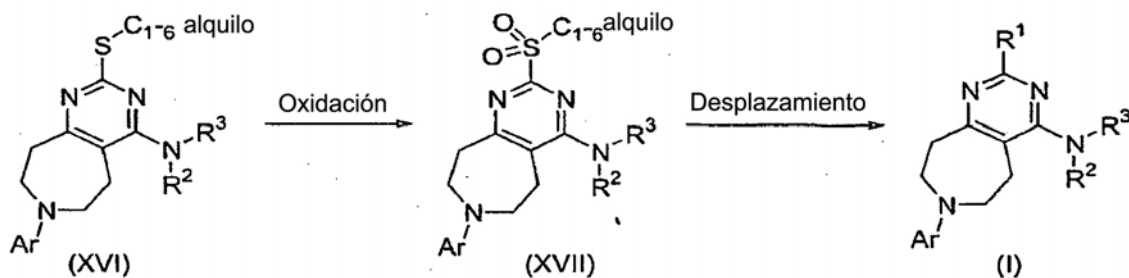
La sustitución de pirimidinas (XI) con aminas $\text{HN}(\text{R}^2)\text{R}^3$ para producir compuestos de fórmula (I) puede llevarse a cabo por diversos procedimientos adecuados dentro del alcance rutinario de los expertos. Si Z es Cl, la sustitución puede implicar calentar cloro-pirimidinas (XI) con aminas (XII) adecuadas en disolventes alcohólicos tales como MeOH, EtOH, tBuOH, n-BuOH o t-amil-OH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de aproximadamente 5 a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Preferentemente, el disolvente es n-BuOH y la temperatura es aproximadamente 130 °C. Alternativamente, pueden hacerse reaccionar cloro-pirimidinas (XI) con aminas (XII) en presencia de un catalizador de ácido, preferentemente ácido *p*-toluenosulfónico o TFA, en tolueno o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 °C, para proporcionar compuestos de fórmula (I). El acoplamiento de haluros o triflatos (XI) con aminas (XII), en presencia de un catalizador tal como Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ o PdCl₂(Po-tol₃)₂, en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME o tolueno, o mezclas de los mismos, en presencia de una base tal como NaOtBu, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₃PO₄, con o sin un aditivo tal como 2-(diciclohexilfosfanil)bifenilo (DCPB), también proporciona las pirimidinas (I). En una realización preferida, el acoplamiento se lleva a cabo en presencia de catalizador de Pd(OAc)₂, DCPB y NaOtBu en tolueno a temperaturas de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 °C en un reactor de microondas.

ESQUEMA B



Con referencia al Esquema B, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por una ruta general alternativa. Las piperidonas (XV) protegidas, tales como 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano (en el que PG es -O-(CH₂)₂-O-), pueden convertirse en arilaminas (XIV) por sustitución $\text{S}_{\text{N}}\text{-arilo}$ o acoplamientos cruzados mediados por paladio como se ha descrito en el Esquema A. La desprotección del grupo protector usando procedimientos generales conocidos, tales como HCl concentrado, proporciona cetonas (XV). Las cetonas (XV) pueden procesarse en compuestos de fórmula (I) generalmente según la expansión de anillo, condensación, activación y desplazamientos descritos en el Esquema A.

ESQUEMA C



Con referencia al Esquema C, tioéteres (XVI), obtenidos como se describe en el Esquema A, pueden oxidarse usando procedimientos generalmente conocidos para proporcionar sulfonas (XVII). El desplazamiento del sustituyente sulfona se obtiene mediante reacción con alcoholes HO-alquilo C₁₋₆ o aminas $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 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 tal como NaOMe, NaOEt, KOtBu, NaH, Et₃N, (iPr)₂EtN, o piridina, a temperaturas entre 5 a y

la temperatura de reflujo del disolvente. Preferentemente, el desplazamiento con aminas $\text{HN}(\text{R}^{\text{a}})\text{R}^{\text{b}}$ se realiza calentando con sulfonas (XVII) en tolueno en un tubo cerrado a 110 °C.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, las aminas de fórmula (I) pueden tratarse con ácido trifluoroacético, HCl, ácido cítrico, H_2SO_4 , ácido metanosulfónico (MsOH), ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico (TsOH) en un disolvente tal como Et_2O , EtOAc, CH_2Cl_2 , THF o MeOH, o una mezcla de los mismos, proporcionando las formas de sal correspondientes.

10 Los compuestos preparados según los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros individuales, diaestereómeros o regioisómeros, o como mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros, diaestereómeros o regioisómeros. Si se obtienen mezclas regioisoméricas o diaestereoméricas, los isómeros pueden separarse usando procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización. Si se obtienen mezclas de enantiómeros racémicos (1:1) y no racémicos (no 1:1), los enantiómeros individuales pueden
15 aislarse usando procedimientos de separación convencionales conocidos para un experto en la materia. Procedimientos de separación particularmente útiles pueden incluir cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diaestereoméricas, o derivatización en aductos diaestereoméricos seguido de separación.

20 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente aspectos de la invención y diversas realizaciones preferidas.

Ejemplos

Química:

25 En la obtención de los datos de caracterización descritos en los ejemplos más adelante se siguieron los siguientes protocolos analíticos, a menos que se indique lo contrario.

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

35 Los espectros de masas se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en tanto modos positivo como negativo como se indica. La masa calculada se corresponde con la masa exacta.

40 Se realizó cromatografía en capa fina usando placas de gel de sílice previamente recubiertas de 2,5 cm x 7,5 cm 250 μm o 5,0 cm x 10,0 cm 250 μm de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck. La cromatografía en capa fina preparativa se realizó usando placas previamente recubiertas de 20 cm x 20 cm 0,5 mm de gel de sílice 60 F₂₅₄ de EM Science con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

45 La purificación en fase normal se hizo normalmente por cromatografía ultrarrápida en fase normal (FCC) con las columnas de gel de sílice RediSep® usando EtOAc/hexanos como eluyente, a menos que se especifique de otro modo.

50 Se realizó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa bajo las siguientes condiciones: Instrumento, Shimadzu; columna, columna Phenomenex Gemini de 5 μm C18 (150 x 21,2 mm) o Waters Xterra RP18 OBD 5 μm (100 x 30 mm); gradiente, 95:5 a 0:100 de agua (0,05 % de TFA)/ CH_3CN (0,05 % de TFA); velocidad de flujo, 30 ml/min; detección, UV a $\lambda = 254$ nm.

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en tanto un microondas CEM Discover® como uno Biotage Initiator™ a temperaturas especificadas.

55 Si las disoluciones se “concentraron”, se concentraron usando un evaporador rotatorio a presión reducida. A menos que se especifique de otro modo, las disoluciones de reacción se agitaron a temperatura ambiente (ta) bajo una atmósfera de $\text{N}_2(\text{g})$.

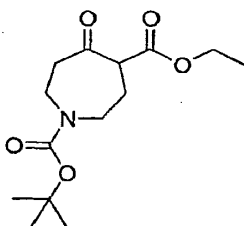
Se obtuvieron sales de clorhidrato tratando las bases libres correspondientes con HCl (4 N en dioxano) a ta. Las mezclas tanto se concentraron para obtener la sal de HCl, como el sólido resultante se aisló por filtración.

60 Se obtuvieron sales de ácido trifluoroacético por purificación del producto de reacción en bruto por HPLC preparativa de fase inversa.

Producto intermedio A: Éster 4-etílico del éster 1-terc-butílico del ácido 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico

65

5

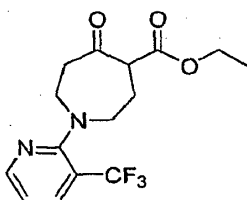


10 A una disolución a 0 °C de 1-BOC-4-piperidona (20 g, 0,10 moles) en Et₂O (200 ml) se añadió BF₃·Et₂O (14 ml, 0,11 moles) seguido de la adición gota a gota de diazoacetato de etilo (13,7 ml, 0,11 moles) durante 1 h. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con Na₂CO₃ ac. al 30 % y agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del residuo (FCC) dio el compuesto del título (25,6 g, 98 %). RMN ¹H (CDCl₃): 4,25-2,03 (m, 11H), 1,47-1,45 (d, J = 7,8 Hz, 9H), 1,31-1,24 (m, 3H).

15

Producto intermedio B: Éster etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepano-4-carboxílico.

20



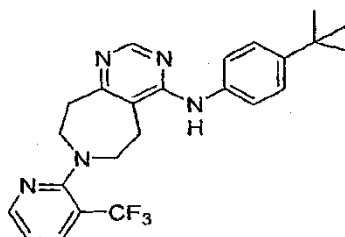
25

El compuesto del título se preparó análogamente al Producto intermedio A a partir de 3'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona (véase la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2005/080095) usando CH₂Cl₂ en lugar de Et₂O, y con un tiempo de reacción de 12 h a ta. EM (ESI): masa calcd. para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃, 330,12; m/z hallada, 331,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (mezcla de formas enol y ceto; CDCl₃): 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).

30

35 Ejemplo 1: (4-terc-Butil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

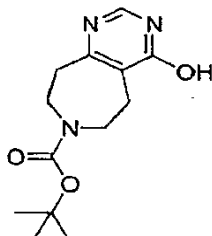
40



45

Etapa A. Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxí-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico.

50



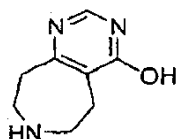
55

60 A la disolución de éster 4-etílico del éster 1-terc-butílico del ácido 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico (8,8 g, 30,8 mmoles) en EtOH (308 ml) se añadió NaOEt (21 % en EtOH; 38 ml) seguido de acetato de formamidina (4,8 g, 45,9 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, luego se concentró, destilándose azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en agua y se basificó mediante la adición de NaOH ac. al 50 %. La fase acuosa se extrajo con tolueno y luego se acidificó a pH = 7 con HOAc (se formó precipitado). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se filtró dando el compuesto del título (2,5 g, 31 %), que se usó sin más purificación.

65

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

5



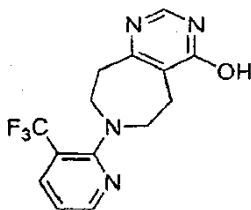
10

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico (1,0 g, 3,77 mmoles) en CH_2Cl_2 (14 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml, 15 mmoles). Después de 24 h, la mezcla se concentró proporcionando 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 resina de amina cuaternaria, forma de carbonato (1,0 g), y se concentró proporcionando el compuesto del título (159 mg, 97 %).

15

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

20



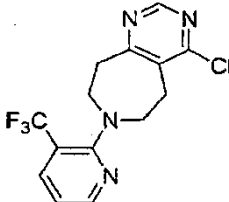
25

Una disolución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (353 mg, 1,76 mmoles), 2-fluoro-3-trifluorometil-piridina (582 mg, 3,53 mmoles), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,9 ml, 5,28 mmoles) y alcohol t-amílico (5 ml) se calentó en un microondas a 180 °C durante 5 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron dando el compuesto del título (185 mg, 34 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

30

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

35



40

A una disolución de 7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (185 mg, 0,60 mmoles) en CH_3CN (2 ml) se añadió POCl_3 (0,11 ml, 1,19 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se extinguió lentamente con NaHCO_3 ac. saturado (sat.). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (65 mg, 33 %).

45

50

Etapa E. A una disolución de 4-cloro-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (27 mg, 0,085 mmoles) en n-BuOH (1 ml) se añadió 4-terc-butilanilina (27 μl , 0,17 mmoles). Después de 2 h a 135 °C, la mezcla se enfrió a ta, se extinguió con NaHCO_3 acuso saturado (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (33 mg, 89 %). EM (ESI): masa calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5$, 441,21; m/z hallada, 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (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 esta etapa puede realizarse en microondas a 180 °C durante 30 min.

55

Ejemplo 1A: Sal de clorhidrato de (4-terc-butil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

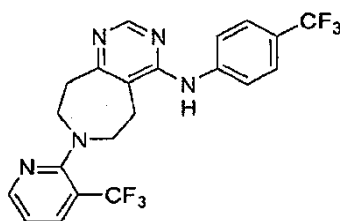
60

Los siguientes Ejemplos 2-16 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A y las aminas en la Etapa 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.

65

5

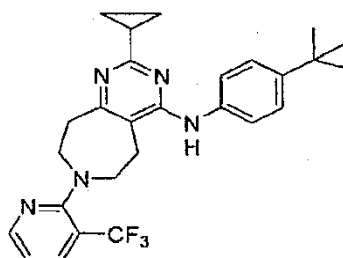


10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{17}F_6N_5$, 453,14; m/z hallada, 454,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,56 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H).

15 Ejemplo 2A: Sal de 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-terc-Butil-fenil)-[2-ciclopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

20

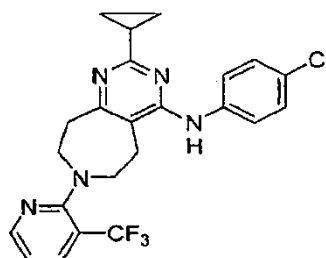


25

30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{30}F_3N_5$, 481,25; m/z hallada, 482,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

35 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.

40

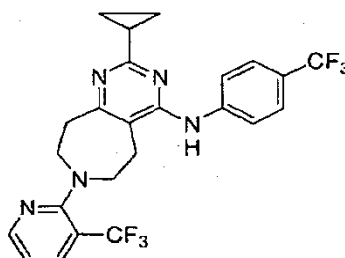


45

50 EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}ClF_3N_5$, 459,14; m/z hallada, 460,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

55 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.

55



60

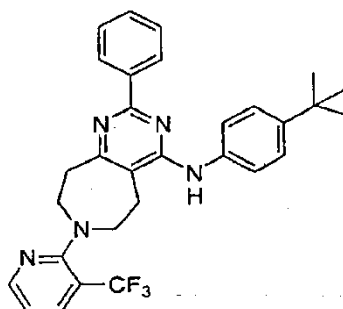
65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{21}F_6N_5$, 493,17; m/z hallada, 494,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,35 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,66-3,55 (m, 4H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,09-0,95 (m, 4H).

Ejemplo 5A: Sal de 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.

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

10

15

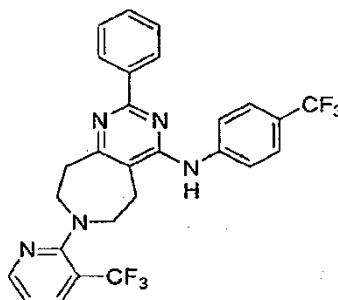


20 EM (ESI): masa calcd. para $C_{30}H_{30}F_3N_5$, 517,25; m/z hallada, 518,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,37 (m, 3H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 5H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

25 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.

30

35



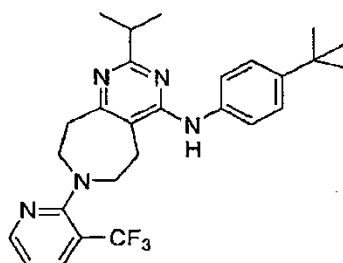
40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{21}F_6N_5$, 529,17; m/z hallada, 530,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,33 (m, 3H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65-7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H).

45 Ejemplo 8: (4-terc-Butil-fenil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

45

50

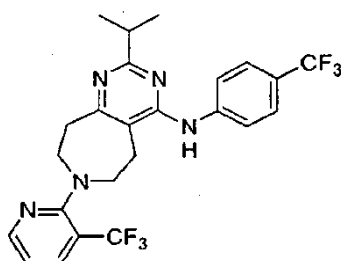
55



60 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{32}F_3N_5$, 483,26; m/z hallada, 484,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

65 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.

65

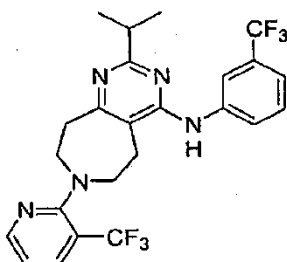


EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5$, 495,19; m/z hallada, 496,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,36 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,86$ Hz, 6H).

Ejemplo 9A: Sal de 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.

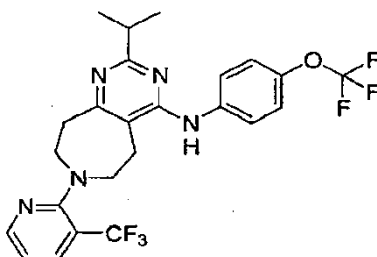
RMN 1H (CD_3OD) 8,47-8,45 (m, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,7, 7,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,12 (td, $J = 6,8, 13,6$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

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.



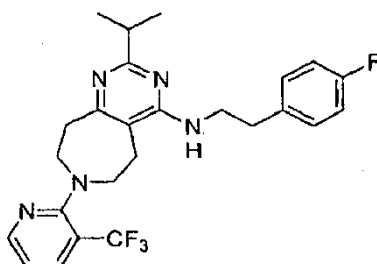
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5$, 495,19; m/z hallada, 496,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 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.



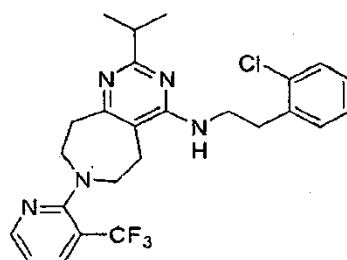
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5O$, 511,18; m/z hallada, 512,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,09-2,93 (m, 3H), 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.



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}F_4N_5$, 473,22; m/z hallada, 474,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

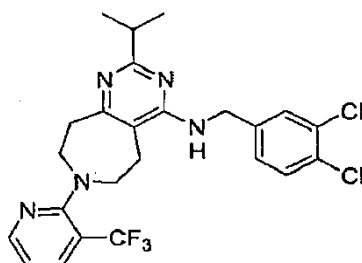
15 Ejemplo 13: [2-(2-Cloro-fenil)-etil]-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



25

30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}ClF_3N_5$, 489,19; m/z hallada, 490,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

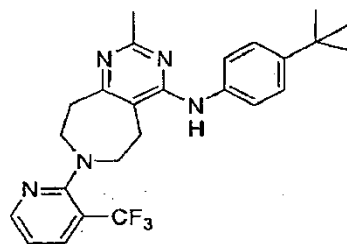
35 Ejemplo 14: (3,4-Dicloro-bencil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



45

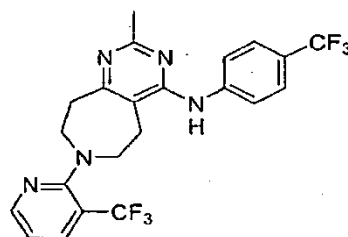
50 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_5$, 509,14; m/z hallada, 510,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,36 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64-3,57 (m, 4H), 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).

55 Ejemplo 15: (4-terc-Butil-fenil)-[2-metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



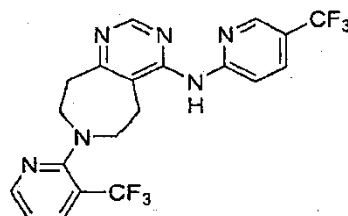
65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{28}F_3N_5$, 455,23; m/z hallada, 456,9 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,38 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,66-3,59 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{19}F_6N_5$, 467,15; m/z hallada, 468,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

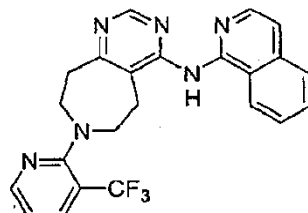


El compuesto del título se sintetizó de un modo similar al Ejemplo 1 con modificaciones a la Etapa E del siguiente modo:

Etapa E. A una disolución de 4-cloro-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (38 mg, 0,12 mmoles), 4-trifluorometil-aminopiridina (28 mg, 0,17 mmoles) y NaOtBu (16 mg, 0,16 mmoles) en tolueno (1,2 ml) en un vial de microondas se añadió una disolución de $Pd(OAc)_2$ (0,4 mg, 0,002 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (DCPB) (1,2 mg, 0,004 mmoles) en tolueno (1 ml). La mezcla se lavó con $N_{2(g)}$ y se calentó en un microondas a 200 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó (FCC) proporcionando el compuesto del título (35 mg, 66 %). EM (ESI): masa calcd. para $C_{20}H_{16}F_6N_6$, 454,13; m/z hallada, 453,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

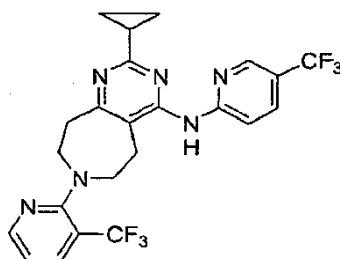
Los siguientes Ejemplos 18-25 a continuación se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 17, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A y las aminas en la Etapa E.

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.



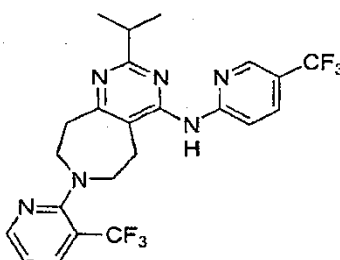
EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{19}F_3N_6$, 436,16; m/z hallada, 437,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,64-3,54 (m, 6H), 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{20}F_6N_6$, 494,17; m/z hallada, 495,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

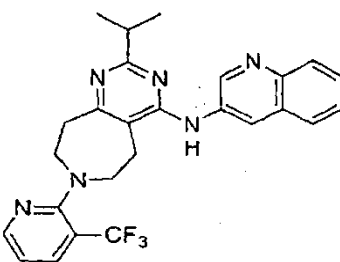
15 Ejemplo 20: [2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina.



30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{22}F_6N_6$, 496,18; m/z hallada, 497,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

35 Ejemplo 20A: Sal de 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.

40 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_3N_6$, 478,21; m/z hallada, 479,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

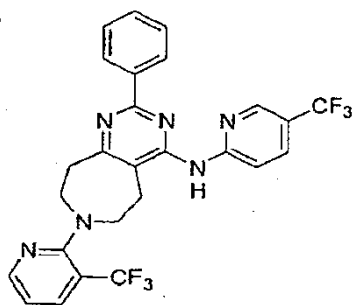
55 Ejemplo 22: [2-Fenil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina.

60

65

5

10



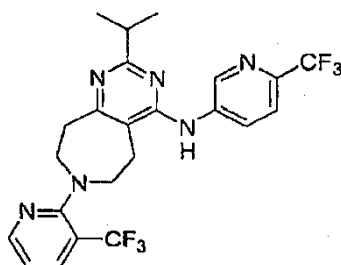
15

EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530,17; m/z hallada, 531,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

20

25



30

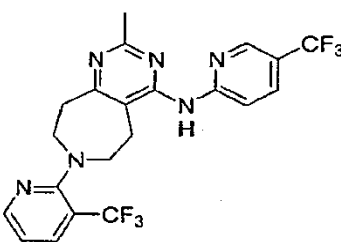
EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{22}F_6N_6$, 496,18; m/z hallada, 497,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,91-7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

35

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.

40

45



50

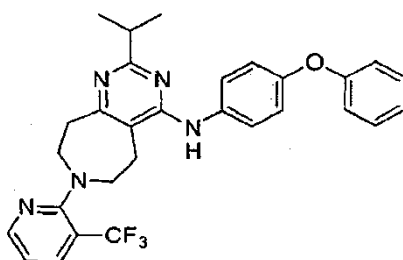
EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{18}F_6N_6$, 468,15; m/z hallada, 469,8 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

55

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.

60

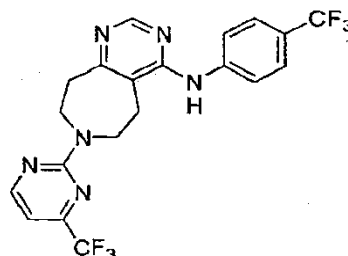
65



EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{28}F_3N_5O$, 519,22; m/z hallada, 520,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

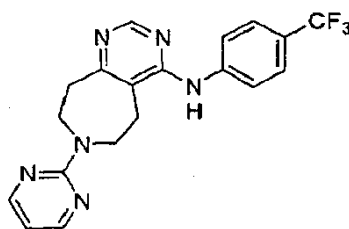


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1 con modificaciones a la Etapa C del siguiente modo y usando 4-trifluorometilanilina en la Etapa E:

Etapa C. 7-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. Una disolución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (60 mg, 0,30 mmoles), 2-cloro-4-trifluoropirimidina (36 μ l, 0,30 mmoles) y Et₃N (0,11 ml, 0,81 mmoles) en DMF (1,2 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron dando el compuesto del título (69 mg, 68 %), que se usó sin más purificación.

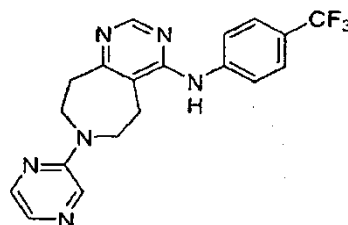
Etapa E. EM (ESI): masa calcd. para C₂₀H₁₆F₆N₆, 454,13; m/z hallada, 455,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,56 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H).

Ejemplos 27: (7-Pirimidin-2-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina.



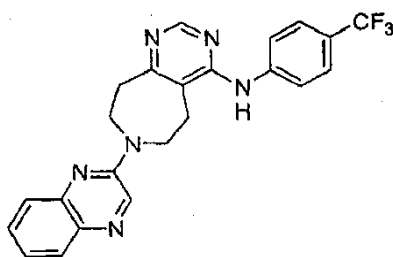
El compuesto del título se preparó análogamente a la metodología descrita en el Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloropirimidina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para C₁₉H₁₇F₃N₆, 386,15; m/z hallada, 387,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, 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.



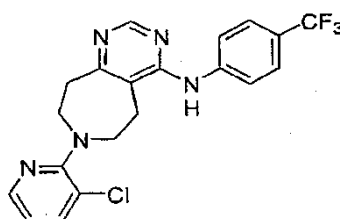
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloropirazina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para C₁₉H₁₇F₃N₆, 386,15; m/z hallada, 387,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,56 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 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.



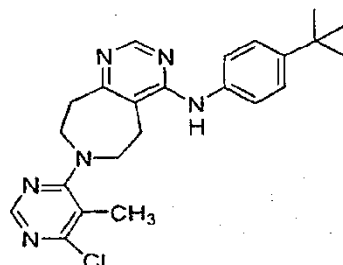
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloroquinoxalina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{19}F_3N_6$, 436,16; m/z hallada, 437,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,58 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 3H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,44-7,39 (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.



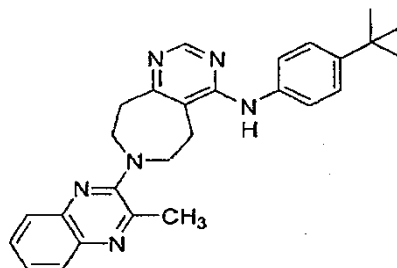
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2,3-dicloropiridina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5$, 419,11; m/z hallada, 420,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,57 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 3H), 6,84-6,79 (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-terc-Butil-fenil)-[7-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



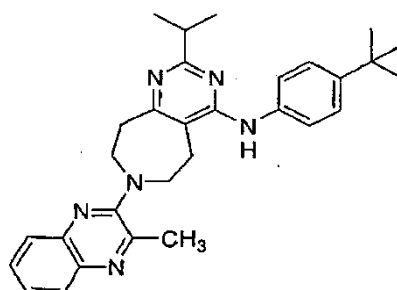
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 4,6-dicloro-5-metilpirimidina en la Etapa C y 4-terc-butil-anilina en la etapa E. EM (ESI-): masa calcd. para $C_{23}H_{27}ClN_6$, 422,20; m/z hallada, 421,2 $[M-H]^-$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,44-7,36 (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-terc-Butil-fenil)-[7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



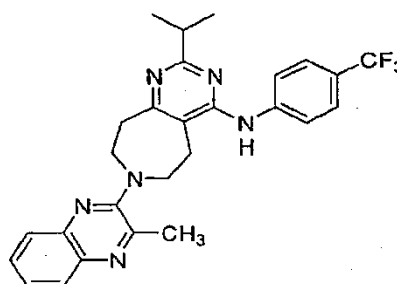
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-metilquinolina en la Etapa C y 4-terc-butil-anilina en la etapa E. EM (ESI-): masa calcd. para $C_{27}H_{30}N_6$, 438,25; m/z hallada, 437,2 $[M-H]^-$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,51 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 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-terc-Butil-fenil)-[2-isopropil-7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



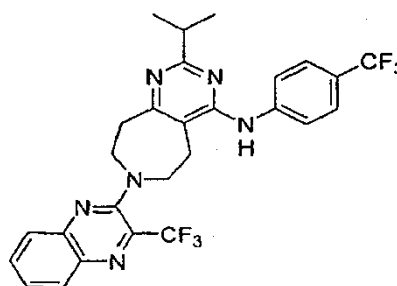
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-metilquinolina en la Etapa C y 4-terc-butil-anilina en la etapa E. EM (ESI): masa calcd. para $C_{30}H_{36}N_6$, 480,3; m/z hallada, 479,3 [M-H]⁻. RMN ¹H (CDCl₃): 7,89-7,86 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 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.



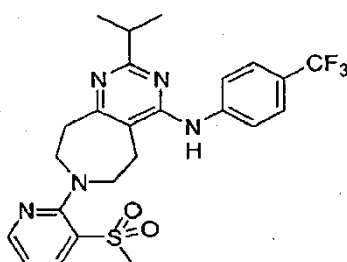
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-metilquinolina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_3N_6$, 492,22; m/z hallada, 493,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 7,89-7,86 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 3H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 1H), 6,67 (s, 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.



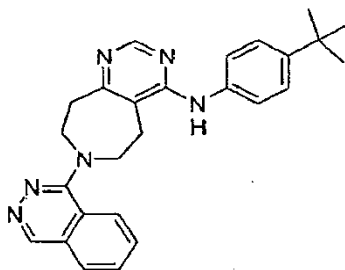
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-trifluorometilquinolina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{24}F_6N_6$, 546,2; m/z hallada, 547,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,06-8,03 (m, 1H), 7,88-7,71 (m, 4H), 7,65-7,57 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,87-3,77 (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 análogamente al Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-(metilsulfonyl)piridina (véase, Ponticello, G.S. y col., J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{26}F_3N_5O_2S$, 505,18; m/z hallada, 506,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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=6,8Hz, 6H).

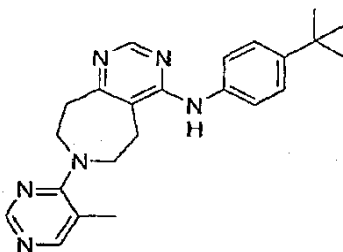
Ejemplo 37: (4-terc-Butil-fenil)-(7-ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]azepin-4-il)-amina.



El compuesto del título se sintetizó de un modo similar al Ejemplo 1 con modificaciones a la Etapa C del siguiente modo y usando 4-terc-butil-anilina en la etapa E:

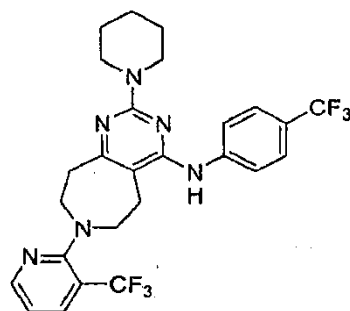
Etapa C. 7-Ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. Una disolución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (50 mg, 0,33 mmoles), 1,4-dicloroftalazina (55 mg, 0,28 mmoles) y Et_3N (0,11 ml, 0,81 mmoles) en DMF (5 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron dando 7-(4-cloro-ftalazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol (50 mg, 55 %), del cual 23 mg (0,14 mmoles) se trataron con formiato de amonio (116 mg, 1,85 mmoles) y $Pd(OH)_2/C$ (14 mg, 0,08 mmoles) en MeOH/dioxano (1:1; 4 ml). Después de 1 h a 100 °C, la mezcla se enfrió ta, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró dando el compuesto del título, que se llevó a la Etapa D como en el Ejemplo 1. EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{28}N_6$, 424,24; m/z hallada, 423,2 $[M-H]^-$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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-terc-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 análogamente al Ejemplo 37 usando 4,6-dicloro-5-metilpirimidina en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{28}N_6$, 388,24; m/z hallada, 389,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.



Etapa 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 la disolución de KOtBu (1,3 g, 5,77 mmoles) en tBuOH (32 ml) se añadió éster etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepano-4-carboxílico (Producto intermedio B; 1,27 g, 3,85 mmoles), seguido de bromhidrato de piperidin-1-carboximidamida (1,2 g, 5,77 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 24 h, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidificó a pH = 7 con HOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (776,4 g, 51 % - se filtraron combinados y se cromatografiaron).

Etapa 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 disolución 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 mmoles) en CH₃CN (9 ml) se añadió POCl₃ (0,41 ml, 4,43 mmoles). Después de 1,5 h a 80 °C, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se extinguió lentamente con NaHCO₃ ac. sat. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (160 mg, 35 %).

Etapa 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 disolución 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 mmoles), 4-trifluorometil-anilina (0,02 ml, 0,18 mmoles) y NaOtBu (16 mg, 0,17 mmoles) en tolueno (1,5 ml) en un vial de microondas se añadió una disolución de Pd(OAc)₂ (0,4 mg, 0,002 mmoles) y DCPB (1,3 mg, 0,004 mmoles) en tolueno (1 ml). La mezcla se lavó con N_{2(g)} y se calentó en un microondas a 200 °C durante 50 min. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y el residuo se purificó (FCC) proporcionando el compuesto del título (48 mg, 89 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₂₆F₆N₆, 536,21; m/z hallada, 537,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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 de 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.

RMN ¹H (CD₃OD) 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 de 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.

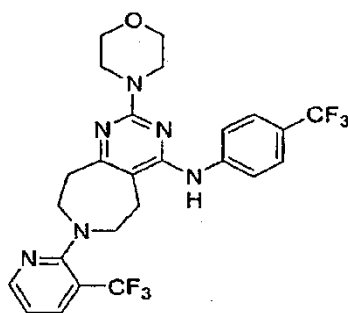
RMN ¹H (CD₃OD): 8,48-8,45 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 4H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 6H).

Los siguientes Ejemplos 40-45 se prepararon usando metodología similar a la descrita en el Ejemplo 39, sustituyendo las carboximidamidas apropiadas en la Etapa 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.

5

10



15

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{24}F_6N_6O$, 538,19; m/z hallada, 539,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

20

Ejemplo 40A: Sal de 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.

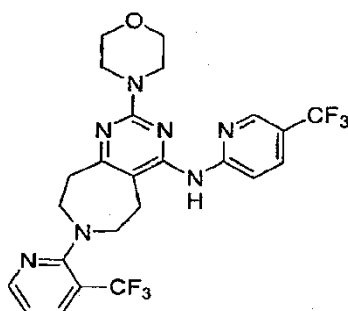
RMN 1H (CD_3OD): 8,49-8,46 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 1,7, 7,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 4H), 7,17 (dd, J = 4,9, 7,4 Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,73-3,71 (m, 4H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H).

25

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.

30

35



40

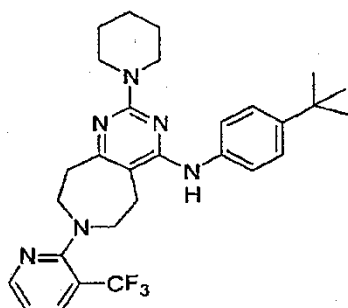
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_7O$, 539,19; m/z hallada, 540,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,52-8,51 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 8H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H).

45

Ejemplo 42: (4-terc-Butil-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimidin[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

50

55

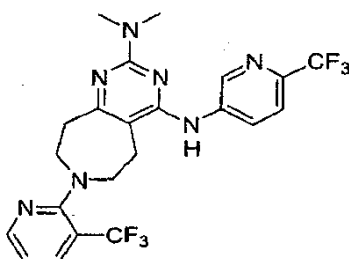


60

EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{35}F_3N_6$, 524,29; m/z hallada, 525,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

65

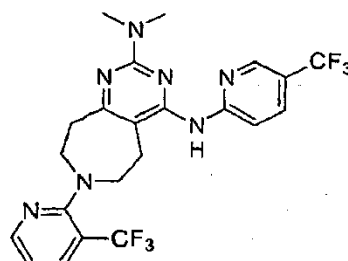
Ejemplo 43: N^2,N^2 -Dimetil- N^4 -(6-trifluorometil-piridin-3-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



Ejemplo 43B: Sal de ácido trifluoroacético de N²,N²-dimetil-N⁴-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

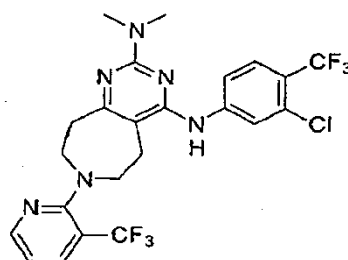
EM (ESI): masa calcd. para C₂₂H₂₁F₆N₇, 497,18; m/z hallada, 498,8 [M+H]⁺. RMN ¹H(CDCl₃): 9,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,22 (s, 6H), 3,12-3,08 (m, 2H).

Ejemplo 44: N²,N²-Dimetil-N⁴-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



EM (ESI): masa calcd. para C₂₂H₂₁F₆N₇, 497,18; m/z hallada, 498,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

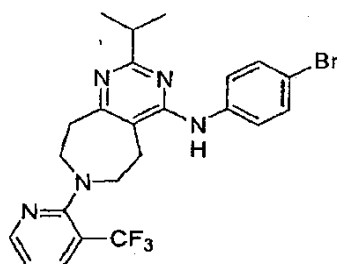
Ejemplo 45: N⁴-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



El compuesto del título se sintetizó como en el Ejemplo 39 con modificaciones a la Etapa C del siguiente modo:

Etapa 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 mmoles), 3-cloro-4-trifluoro-metilaniolina (40 mg, 0,20 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico (51 mg, 0,27 mmoles) en tolueno (2 ml) se calentó en un tubo cerrado a 120 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (55 mg, 78 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₃H₂₁ClF₆N₆, 530,14; m/z hallada, 531,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 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).

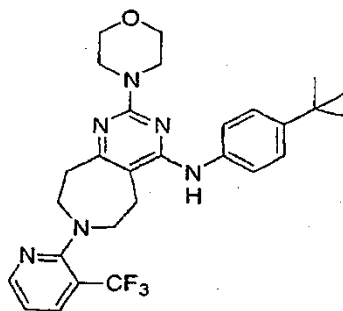
Ejemplo 46: (4-Bromo-fenil)-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.



El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 1 con modificaciones a la Etapa E del siguiente modo:

Etapa 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 mmoles), 4-bromoanilina (35 mg, 0,36 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (51 mg, 0,27 mmoles) en tolueno (2 ml) se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (57 mg, 77 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₃H₂₃BrF₃N₅, 505,11; m/z hallada, 506,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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-terc-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.

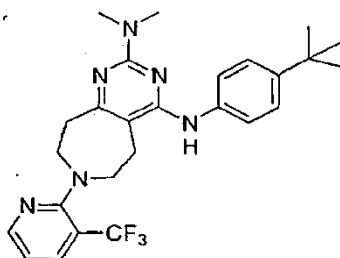


El compuesto del título se sintetizó según el Ejemplo 39 con modificaciones a la Etapa C del siguiente modo:

Etapa C. A una disolución 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 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se añadió 4-terc-butilanilina (23 µl, 0,15 mmoles). La mezcla se calentó en microondas a 180 °C durante 90 min, luego se enfrió a ta, se diluyó con MeOH y se filtró a través de resina de amina cuaternaria, forma de carbonato (500 mg). El filtrado se concentró y el residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (39 mg, 99 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₈H₃₃F₃N₆O, 526,27; m/z hallada, 527,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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 siguientes Ejemplos 48-51 se prepararon análogamente a los procedimientos usados en el Ejemplo 47, sustituyendo las carboximidamidas apropiadas en la Etapa A y aminas en la Etapa C.

Ejemplo 48: N⁴-(4-terc-Butil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5]azepin-2,4-diamina.

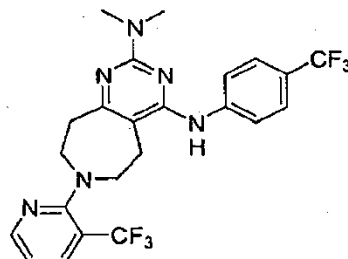


EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{31}F_3N_6$, 484,26; m/z hallada, 485,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48: Sal de ácido trifluoroacético de N^4 -(4-terc-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.

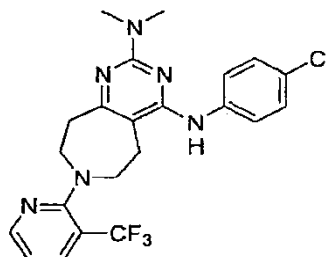
RMN 1H (CD_3OD): 8,47-8,45 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{22}F_6N_6$, 496,18; m/z hallada, 497,8 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

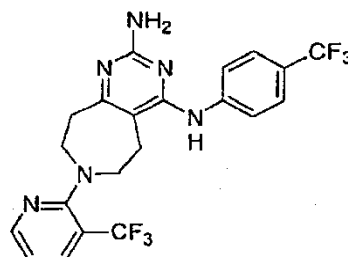
Ejemplo 50: N^4 -(4-Cloro-fenil)- N^2,N^2 -dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



Ejemplo 50B: Sal de 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.

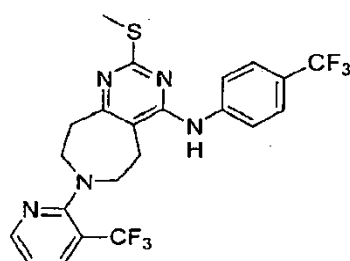
EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{22}ClF_3N_6$, 462,15; m/z hallada, 463,8 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,47-8,45 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,10-3,06 (m, 2H).

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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{18}F_6N_6$, 468,15; m/z hallada, 469,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

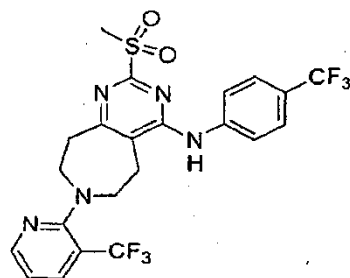


5
10
15
Etapa A. 2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. A la disolución de éster etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepano-4-carboxílico (3,0 g, 9,09 mmoles) en EtOH (40 ml) se añadió NaOEt (1,97 g, 29,1 mmoles) y tiourea (1,1 g, 13,6 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió, se trató con MeI (0,74 ml, 11,8 mmoles) gota a gota y se agitó a ta 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 dando el compuesto del título (3,3 g, >99 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20
Etapa B. 4-Cloro-2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina. A una disolución 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 mmoles) en CH₃CN (40 ml) se añadió POCl₃ (1,4 ml, 14,8 mmoles). Después de 15 min a 80 °C, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se extinguió lentamente con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (1,6 g, 89 %).

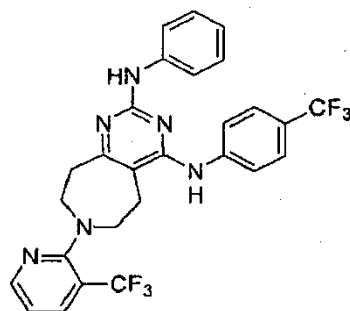
25
30
Etapa C. A una disolución de 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (830 mg, 2,22 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se añadió 4-trifluorometil-anilina (0,4 ml, 3,30 mmoles). La mezcla se calentó en microondas a 160 °C durante 30 min, luego se enfrió a ta, se extinguió con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (950 mg, 86 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₂H₁₉F₆N₅S, 499,13; m/z hallada, 500,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

35
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.



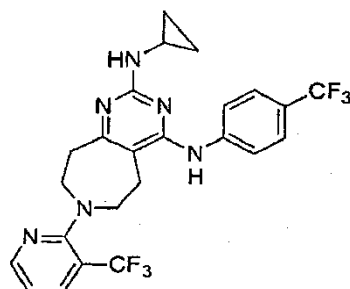
40
45
50
55
A una disolución de [2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (Ejemplo 52; 513 mg, 1,02 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió m-CPBA (77 %; 480 mg, 2,22 mmoles). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó (FCC; MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (500 mg, 92 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₂H₁₉F₆N₅O₂S, 531,12; m/z hallada, 532,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 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).

60
65
Ejemplo 54: N²-Fenil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



Una disolución 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 mmoles), anilina (8 mg, 0,09 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (21,3 mg, 0,11 mmoles) en tolueno (2 ml) se calentó a 125 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió y se purificó directamente usando HPLC preparativa dando el compuesto del título (20 mg, 67 %). EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{22}F_6N_6$, 544,18; m/z hallada, 545,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (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.



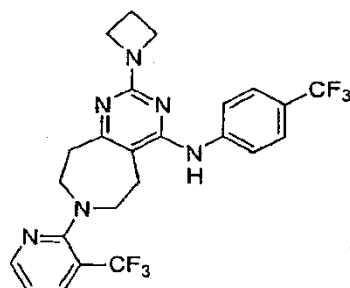
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 54, con n-butanol o alcohol t-amílico como disolvente, en un tubo cerrado a 130 °C, y sin la adición de ácido p-toluenosulfónico.

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.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}F_6N_6$, 508,18; m/z hallada, 509,8 $[M+H]^+$. RMN 1H (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 en los Ejemplos 56-61 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el 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.

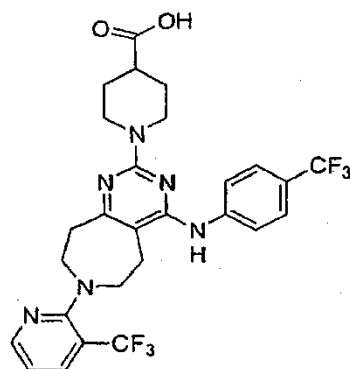


Ejemplo 56B: Sal de ácido trifluoroacético de [2-azetidín-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}F_6N_6$, 508,18; m/z hallada, 509,8 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

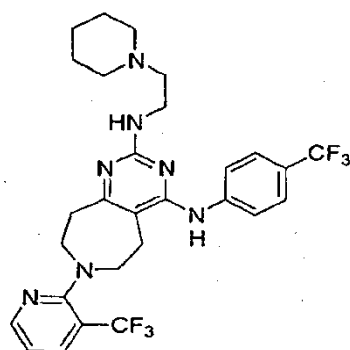
Ejemplo 57: Ácido 1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-4-carboxílico.



Ejemplo 57B: Sal de ácido trifluoroacético del 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.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{26}F_6N_6O_2$, 580,2; m/z hallada, 581,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

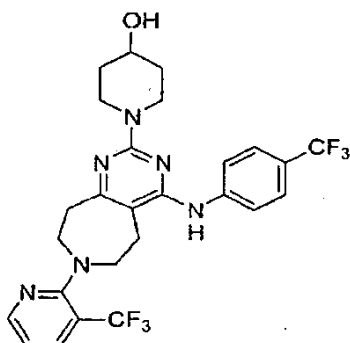
Ejemplo 58: N^2 -(2-Piperidin-1-il-etil)- N^4 -(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



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.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{31}F_6N_7$, 579,25; m/z hallada, 581,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

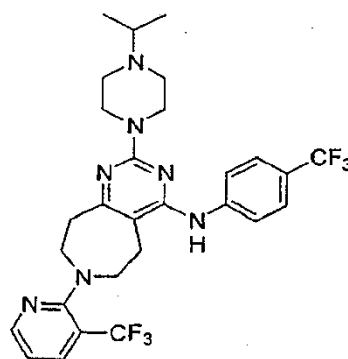
Ejemplo 59: 1-[4-(4-Trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-4-ol.



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.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552,21; m/z hallada, 553,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

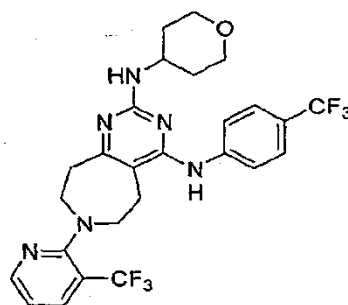
Ejemplo 60: [2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina.



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.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{31}F_6N_7$, 579,25; m/z hallada, 581,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

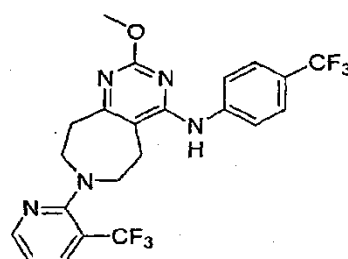
Ejemplo 61: N^2 -(Tetrahidro-piran-4-il)- N^4 -(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



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.

EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552,21; m/z hallada, 553,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

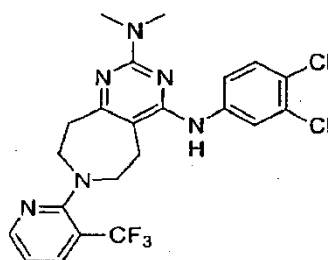
Ejemplo 62: [2-Metoxi-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina.



Una disolución de [2-metanosulfonil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-trifluorometil-fenil]-amina (Ejemplo 53; 44 mg, 0,08 mmoles) y NaOMe (100 mg, 0,25 mmoles) 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 (condiciones como en el Ejemplo 54) dando el compuesto del título (35 mg, 89 %). EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{19}F_6N_5O$, 483,15; m/z hallada, 484,8 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 siguientes Ejemplos 63-109 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en 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-pirido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

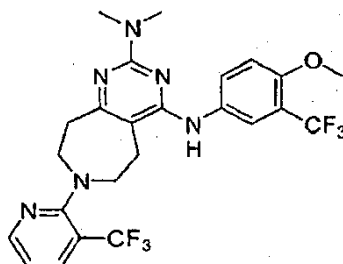


EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_6$, 496,12; m/z hallada, 497,8 $[M+H]^+$.

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-pirido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

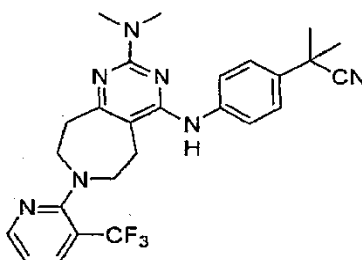
RMN 1H (CD_3OD): 8,46 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,22 (s, 6H), 3,11-3,06 (m, 2H).

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-pirido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526,19; m/z hallada, 527,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (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-pirido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-2-metil-propionitrilo.

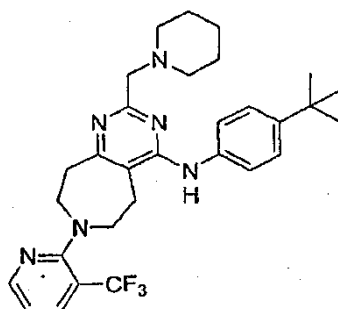


EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{28}F_3N_7$, 495,24; m/z hallada, 496,9 $[M+H]^+$.

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.

RMN ¹H (CD₃OD): 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-terc-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.

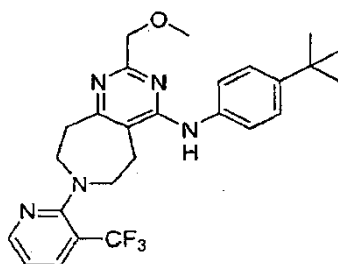


EM (ESI): masa calcd. para C₃₀H₃₇F₃N₆, 538,30; m/z hallada, 540,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 66B: Sal de ácido trifluoroacético de (4-terc-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.

RMN ¹H (CD₃OD): 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-terc-Butil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

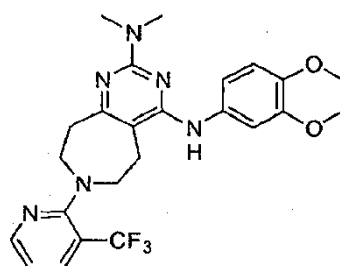


EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₃₀F₃N₅O, 485,24; m/z hallada, 468,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 67B: Sal de ácido trifluoroacético de (4-terc-butil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

RMN ¹H (CD₃OD): 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: N⁴-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

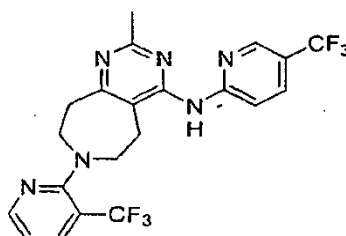


EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486,20; m/z hallada, 487,8 $[M+H]^+$.

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.

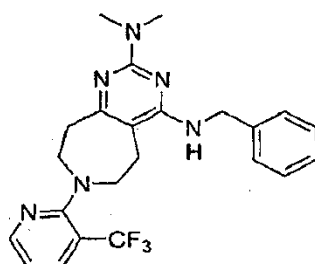
RMN 1H (CD_3OD): 8,46-8,44 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 3,07-3,02 (m, 2H).

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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{18}F_6N_6$, 468,15; m/z hallada, 469,8 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

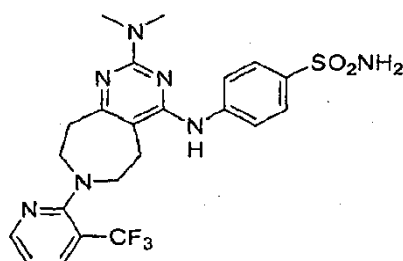


EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{25}F_3N_6$, 442,21; m/z hallada, 443,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.

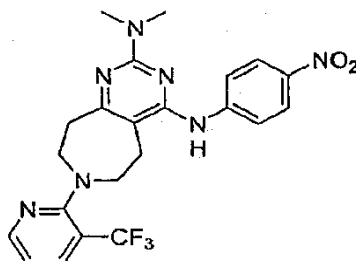


EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2S$, 507,17; m/z hallada, 508,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.

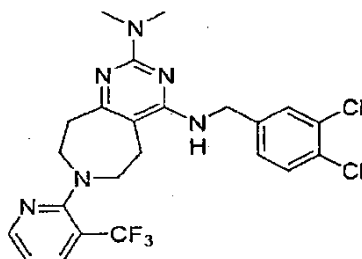


EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_7O_2$, 473,18; m/z hallada, 474,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.

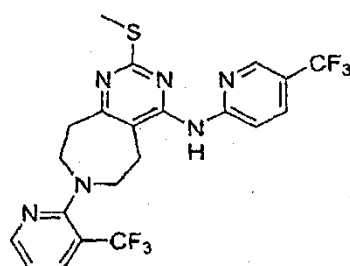


EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_6$, 510,13; m/z hallada, 511,1 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.

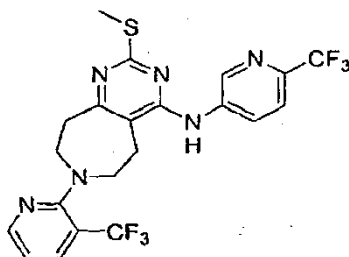


EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{18}F_6N_6S$, 500,12; m/z hallada, 501,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.

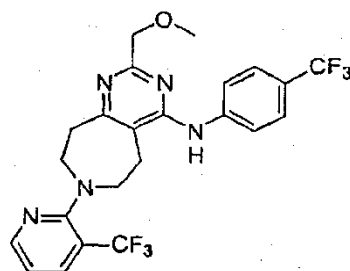


EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{18}F_6N_6S$, 500,12; m/z hallada, 501,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.

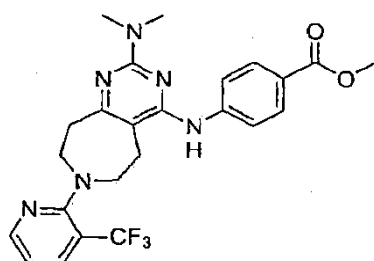


EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}F_6N_5O$, 497,17; m/z hallada, 489,3 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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: 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.

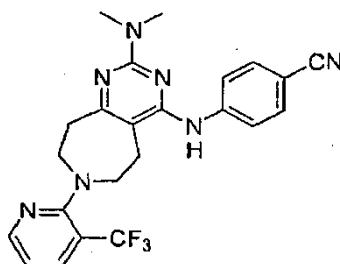


EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486,20; m/z hallada, 487,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H , (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.

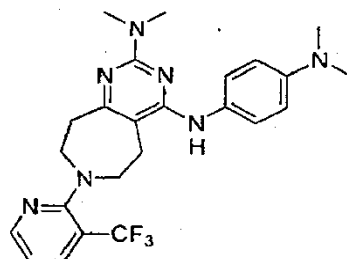


EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{22}F_3N_7$, 453,19; m/z hallada, 454,8 $[M+H]^+$.

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.

RMN 1H (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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{28}F_3N_7$, 471,24; m/z hallada, 472,2 $[M+H]^+$.

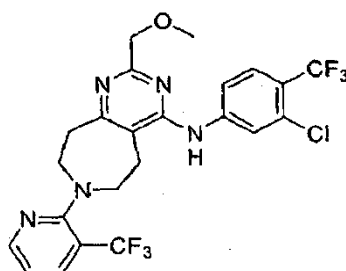
Ejemplo 79B: Sal de ácido trifluoroacético de N^4 -(4-dimetilamino-fenil)- N^2,N^2 -dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

RMN 1H (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.

5

10



EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{20}ClF_6N_5O$, 531,13; m/z hallada, 532,3 $[M+H]^+$.

15

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.

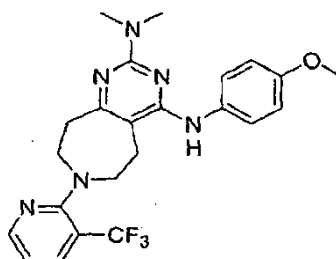
20

RMN 1H (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).

25

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.

30



35

EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{25}F_3N_6O$, 458,20; m/z hallada, 459,8 $[M+H]^+$.

40

Ejemplo 81 B: 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.

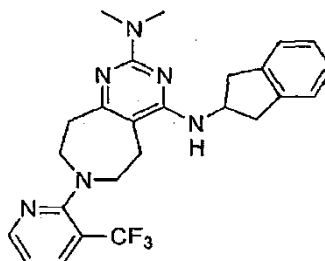
45

RMN 1H (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).

50

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.

55



60

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}F_3N_6$, 468,22; m/z hallada, 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.

65

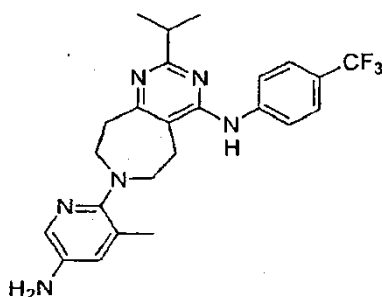
RMN 1H (CD_3OD): 8,44-8,41 (m, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,23-3,20 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H).

70

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.

5

10



15

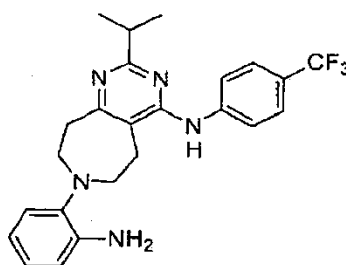
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{27}F_3N_6$, 456,22; m/z hallada, 455,2 $[M-H]^-$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

20

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.

25

30



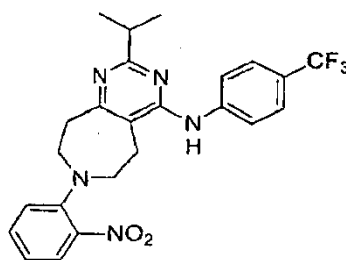
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{26}F_3N_5$, 441,21; m/z hallada, 442,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,44-7,33 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,67-6,59 (m, 2H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 6H).

35

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.

40

45



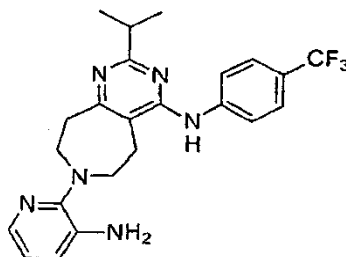
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$, 471,19; m/z hallada, 472,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,99 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,67-6,51 (m, 2H), 4,22-4,02 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

50

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.

55

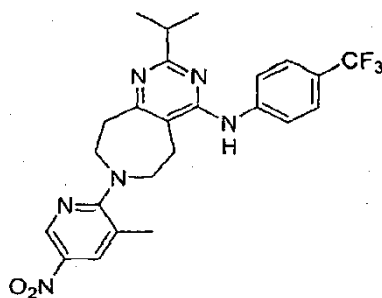
60



65

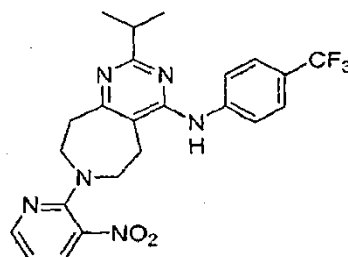
EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{25}F_3N_6$, 442,21; m/z hallada, 443,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,86-7,72 (m, 3H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 3,01-2,94 (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.



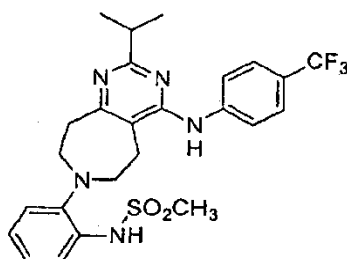
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486,20; m/z hallada, 487,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,76-6,60 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$, 472,18; m/z hallada, 473,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

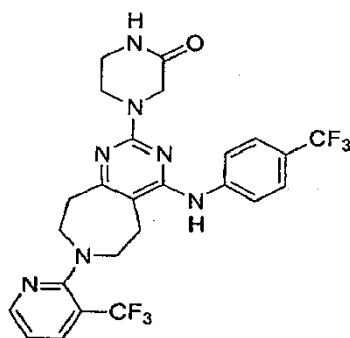
Ejemplo 89: N-{2-[2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{28}F_3N_5O_2S$, 519,19; m/z hallada, 520,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

5



10

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{23}F_6N_7O$, 551,19; m/z hallada, 552,9 $[M+H]^+$.

15

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.

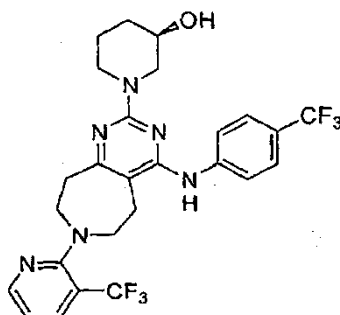
20

RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

25

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.

30



35

EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552,21; m/z hallada, 553,9 $[M+H]^+$.

40

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.

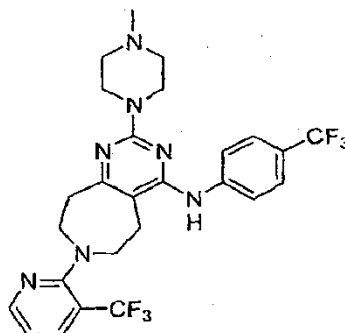
45

RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

50

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.

55



60

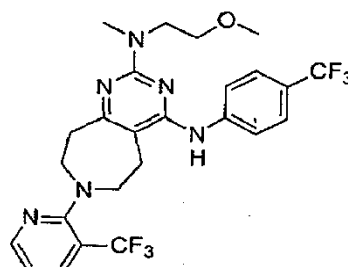
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_6N_7$, 551,22; m/z hallada, 552,9 $[M+H]^+$.

65

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.

RMN ¹H (CDCl₃): 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: N²-(2-Metoxi-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

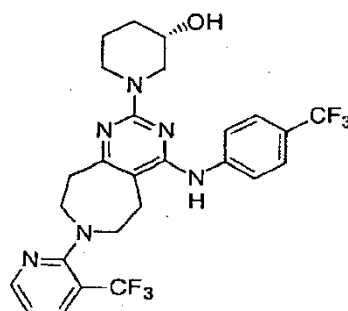


EM (ESI): masa calcd. para C₂₅H₂₆F₆N₆O, 540,21; m/z hallada, 541,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 93B: Sal de ácido trifluoroacético de N²-(2-metoxi-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

RMN ¹H (CD₃OD): 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.

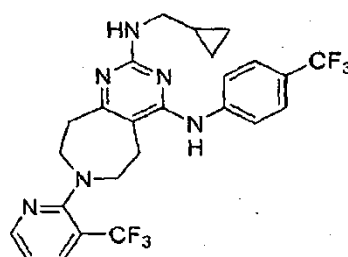


EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₂₆F₆N₆O, 552,21; m/z hallada, 553,3 [M+H]⁺.

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.

RMN ¹H (CD₃OD): 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: N²-Ciclopropilmetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

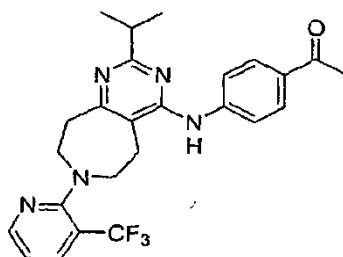


EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{24}F_6N_6$, 522,20; m/z hallada, 523,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95B: Sal de ácido trifluoroacético de N²-ciclopropilmetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

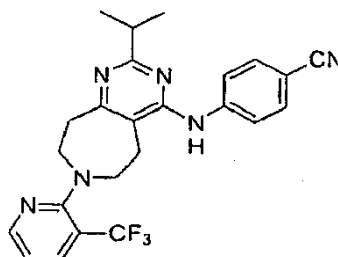
RMN ¹H (CD₃OD): 8,45 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,81-7,67 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 4H), 3,26-3,13 (m, 4H), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,22-0,15 (m, 2H).

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.



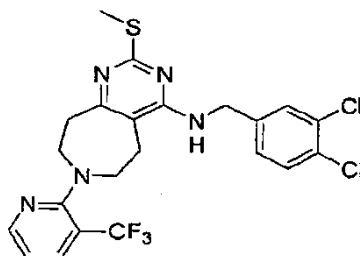
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}F_3N_5O$, 469,21; m/z hallada, 470,2 $[M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃): 8,40-8,37 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_3N_6$, 452,19; m/z hallada, 453,1 $[M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃): 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.

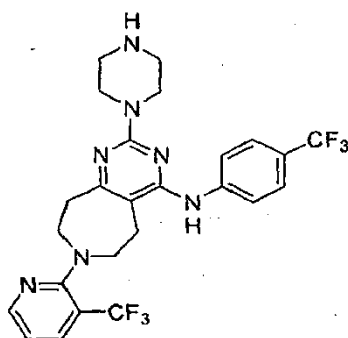


EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_5S$, 513,08; m/z hallada, 514,0 $[M+H]^+$. RMN ¹H (CDCl₃): 8,38-8,34 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63-3,50 (m, 4H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 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.

5

10



15

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_7$, 537,21; m/z hallada, 538,2 $[M+H]^+$.

20

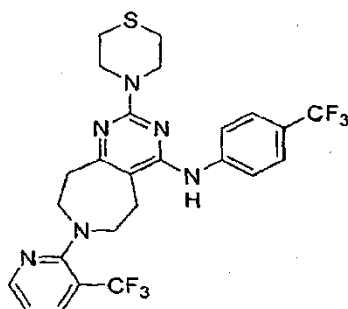
Ejemplo 99B: Sal de ácido trifluoroacético de [2-piperazin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina.

RMN 1H (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).

25

30

35

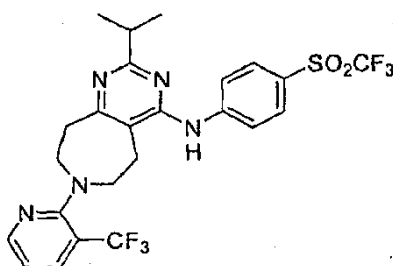


40

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{24}F_6N_6S$, 554,17; m/z hallada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45

50



55

EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5O_2S$, 559,15; m/z hallada, 560,1 $[M+H]^+$.

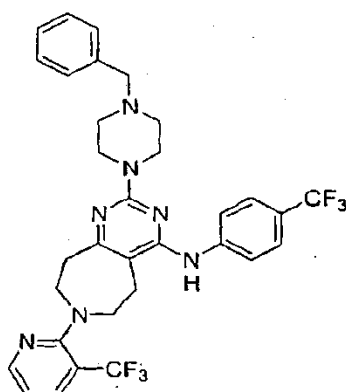
60

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.

RMN 1H (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).

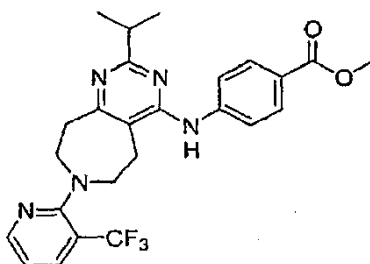
65

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.



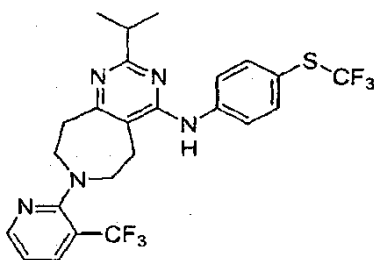
EM (ESI): masa calcd. para $C_{32}H_{31}F_6N_7$, 627,25; m/z hallada, 628,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,38 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 6H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 4H).

Ejemplo 103: 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.



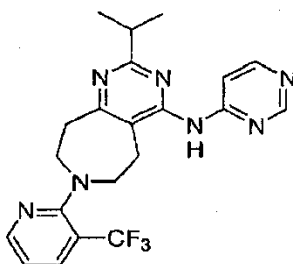
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}F_3N_5O_2$, 485,20; m/z hallada, 486,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 1H), 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.



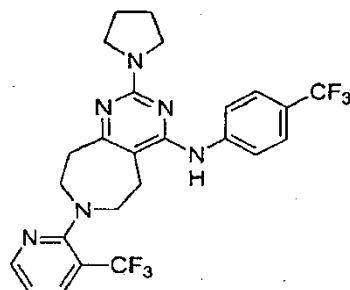
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5S$, 527,16; m/z hallada, 528,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 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.



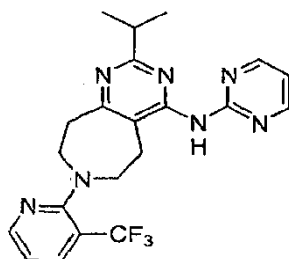
EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{22}F_3N_7$, 429,19; m/z hallada, 430,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,83-8,81 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

5 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.



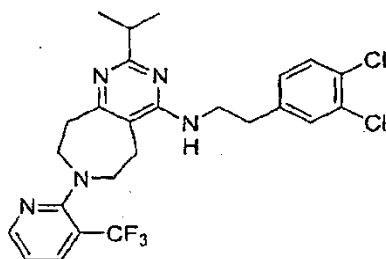
20 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{24}F_6N_6$, 522,20; m/z hallada, 523,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,38 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,64-3,53 (m, 8H), 3,13-3,08 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 4H).

25 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.



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{22}F_3N_7$, 429,19; m/z hallada, 430,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45 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.

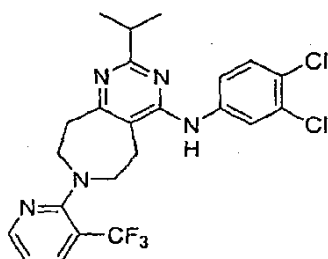


55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_5$, 523,15; m/z hallada, 524,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 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).

60 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.

65

5



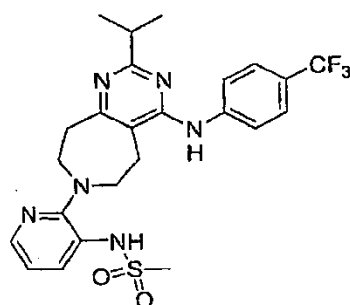
10

EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{22}Cl_2F_3N_5$, 495,12; m/z hallada, 496,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15

Los siguientes compuestos en los Ejemplos 110-114 se preparan según los procedimientos descritos anteriormente.

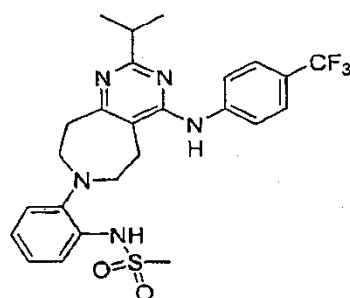
20



25

Ejemplo 110: N-{2-[2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidropirimido[4,5-d]azepin-7-il]-piridin-3-il}-metanosulfonamida.

30

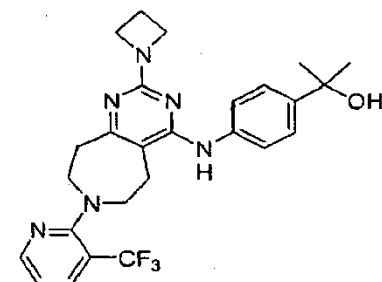


35

40

Ejemplo 111: N-{2-[2-Isopropil-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidropirimido[4,5-d]azepin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida

45



50

55

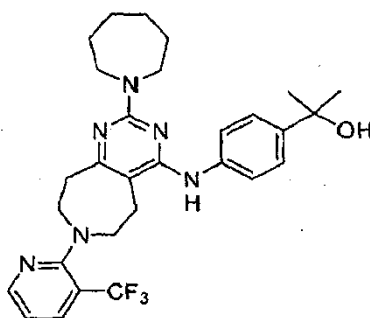
Ejemplo 112: 2-{4-[2-Azetidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol.

60

65

5

10

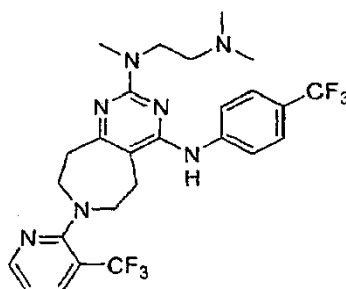


Ejemplo 113: 2-{4-[2-Azepan-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol.

15

20

25

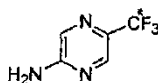


Ejemplo 114: N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

30

Producto intermedio C: 5-Trifluorometil-pirazin-2-ilamina.

35

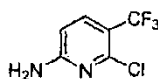


El compuesto del título se preparó usando procedimientos conocidos (véase: patente de EE.UU. 4.160.834).

40

Producto intermedio D: 6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina.

45

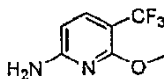


El compuesto del título se preparó a partir de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-piridina usando procedimientos análogos al Producto intermedio C (véanse: Hirokawa y col., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(12), 1621; Katritzky, A. R. y col., J. Org. Chem. 1997, 62, 6412).

50

Producto intermedio E: 6-Metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-ilamina.

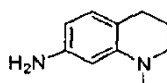
55



El compuesto del título se preparó como se describe por Hirokawa y col., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(12), 1621 y documento WO 2006/081388.

60

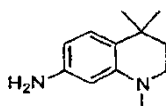
Producto intermedio F: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina.



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos por Hamann, L.G. y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 623 y Higuchi, R.I. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1335.

65

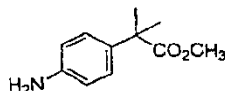
Producto intermedio G: 1,4,4-Trimetil-1,2,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina.



5 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a Producto intermedio F.

Producto intermedio H: Éster metílico del ácido 2-(4-amino-fenil)-2-metil-propiónico.

10



15

Etapa A: Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico. A una disolución de ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico (1,0014 g, 4,76 mmoles) en 10 % de MeOH/benceno (20 ml) se añadió gota a gota (trimetilsilil)-diazometano (2,0 M en hexanos, 3,5 ml, 7,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que cesó la evolución de N₂ (<5 min) y luego se concentró. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (937,6 mg, 88 %).

20

Etapa B. A una disolución de éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico (932,2 mg, 4,16 mmoles) y formiato de amonio (1,58 g, 25,1 mmoles) en MeOH se añadió Pd/C (10 %, 441,2 mg, 0,414 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que cesó el desprendimiento de gas, luego se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se redisolvió en H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron proporcionando el compuesto del título que se usó sin más purificación.

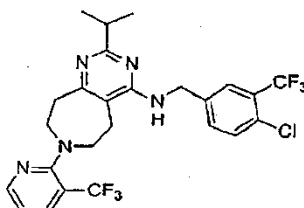
25

Los siguientes Ejemplos 115-126 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A y las aminas en la Etapa E.

30

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[4,6-d]azepin-4-amina.

35



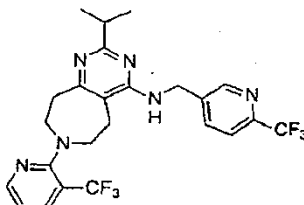
40

EM (ESI): masa calcd. para C₂₅H₂₄ClF₆N₅, 543,16; m/z hallada, 544,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

45

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.

50



55

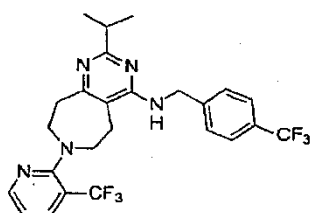
EM (ESI): masa calcd. para C₂₄H₂₄F₆N₆, 510,20; m/z hallada, 511,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,75-8,73 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,62-3,55 (m, 4H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

60

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.

65

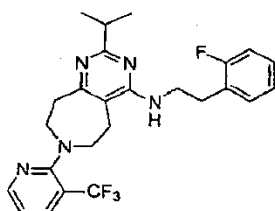
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_5$, 509,20; m/z hallada, 510,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

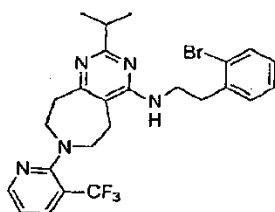
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}F_4N_5$, 473,22; m/z hallada, 474,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 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.

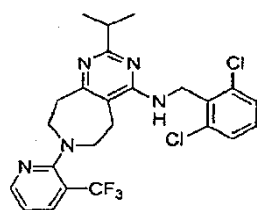
35



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}BrF_3N_5$, 534,14; m/z hallada, 536,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45 Ejemplo 120: N-[(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.

50



55

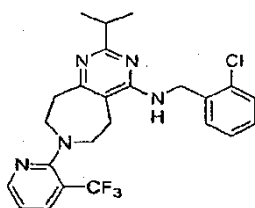
60 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_5$, 509,14; m/z hallada, 510,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,36-8,34 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 5,05 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,95-4,92 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,16-3,10 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

60

65 Ejemplo 121: Sal de ácido trifluoroacético de N-[(2-clorofenil)etil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

65

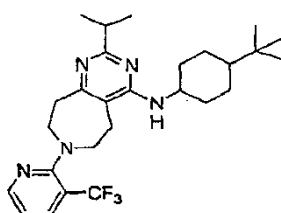
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{25}ClF_3N_5$, 475,18; m/z hallada, 477,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

15 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.

15

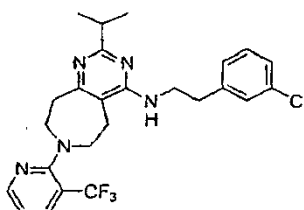


20

25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{38}F_3N_5$, 489,31; m/z hallada, 490,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 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.

30

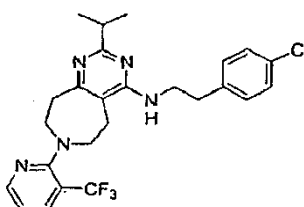


35

40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}ClF_3N_5$, 489,19; m/z hallada, 490,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45 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.

45



50

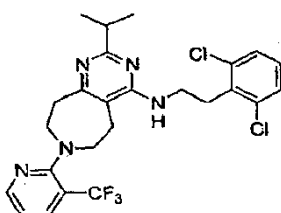
55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}ClF_3N_5$, 489,19; m/z hallada, 490,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38-8,36 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 2H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,16-3,11 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

60 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.

60

65

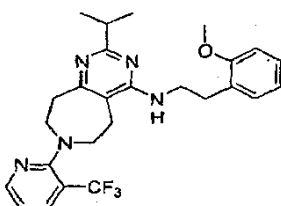
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_5$, 523,15; m/z hallada, 524,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

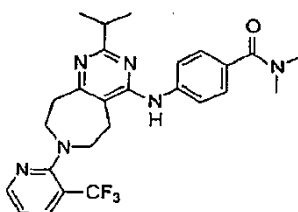
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{30}F_3N_5O$, 485,24; m/z hallada, 486,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 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.

35



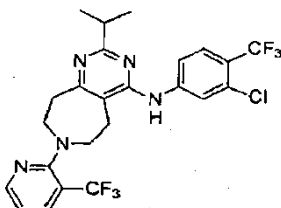
40

45 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, usando isobutiramidina en la Etapa A, 4-amino-N,N-dimetil-benzamida en la Etapa E, y sustituyendo el alcohol t-amílico con n-butanol en la etapa E. EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{29}F_3N_6O$, 498,24; m/z hallada, 499,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

50 Los siguientes Ejemplos 128-175 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 46, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A y las aminas en la Etapa E.

55 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.

60

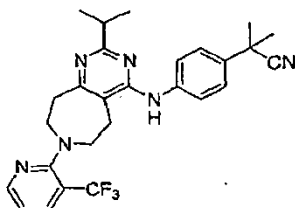


65

65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}ClF_6N_5$, 529,14; m/z hallada, 530,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

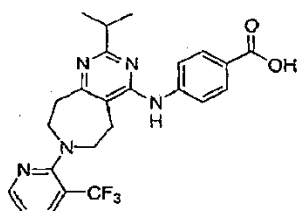
Ejemplo 129: 2-Metil-2-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il}amino)fenil]-N,N-dimetilacetamida.

il)amino)fenil]propanonitrilo.



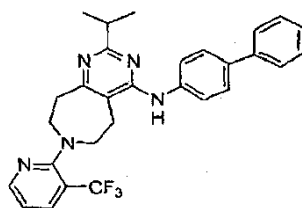
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{29}F_3N_6$, 494,24; m/z hallada, 495,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,38 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,24-3,21 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 130: 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.



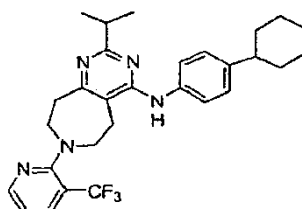
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$, 471,19; m/z hallada, 472,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,46-8,43 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 3H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{28}F_3N_5$, 503,23; m/z hallada, 504,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

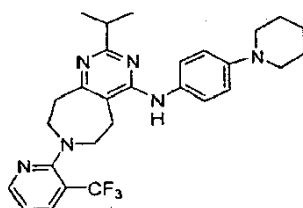


EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{34}F_3N_5$, 509,27; m/z hallada, 510,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 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.

65

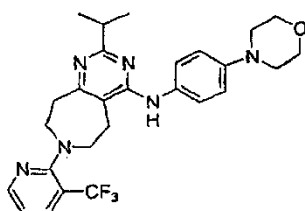
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{33}F_3N_6$, 510,27; m/z hallada, 511,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

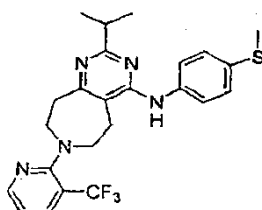
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O$, 512,25; m/z hallada, 513,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,3,9-8,37 (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).

30 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.

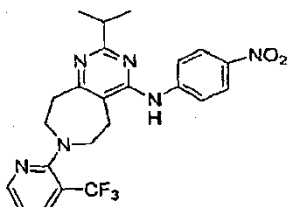
35



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{26}F_3N_5S$, 473,19; m/z hallada, 474,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45 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.

50

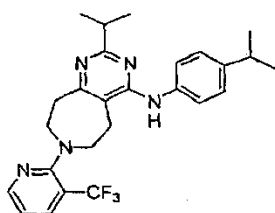


55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$, 472,18; m/z hallada, 473,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,38 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

60 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.

65

5

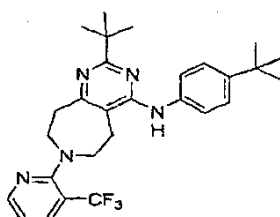


10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{30}F_3N_5$, 469,25; m/z hallada, 470,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 3H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 6,8, 6H).

15 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.

15

20

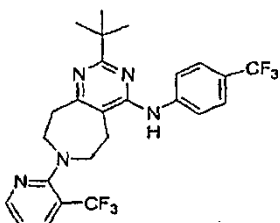


25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{34}F_3N_5$, 497,28; m/z hallada, 498,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,71-3,58 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

30 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.

30

35

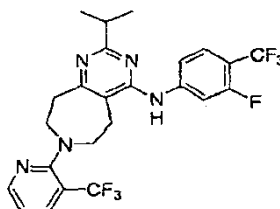


40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_5$, 509,20; m/z hallada, 510,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

45 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.

45

50



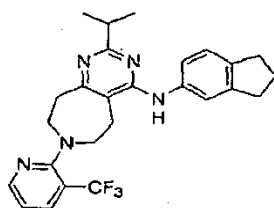
55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}F_3N_5$, 513,18; m/z hallada, 514,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,38 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,69-3,57 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

60 Ejemplo 141: Sal de 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.

60

65

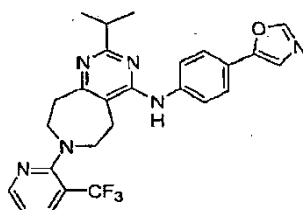
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{28}F_3N_5$, 467,23; m/z hallada, 468,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (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=6,8Hz,6H).

15 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.

15

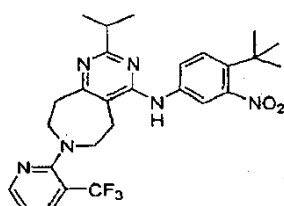


20

25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_3N_6O$, 494,20; m/z hallada, 495,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 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.

30

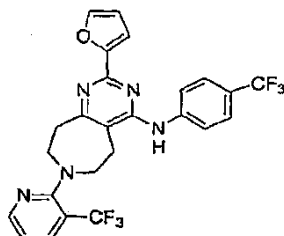


35

40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$, 528,24; m/z hallada, 529,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45 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.

45



50

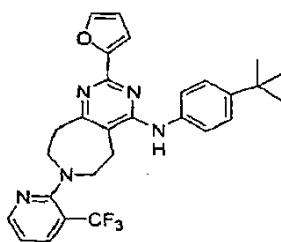
55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{19}F_6N_5O$, 519,15; m/z hallada, 520,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,32-8,31 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H).

60 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.

60

65

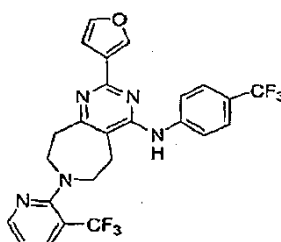
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O$, 507,22; m/z hallada, 508,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

20

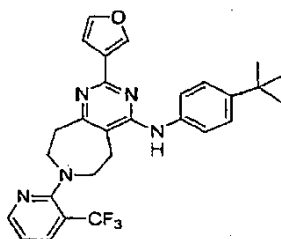


25

30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{19}F_6N_5O$, 519,15; m/z hallada, 520,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

35 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.

35

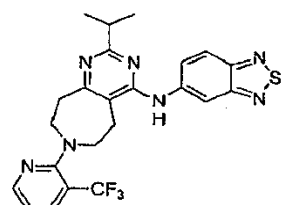


40

45 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{28}F_3N_5O$, 507,22; m/z hallada, 508,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

50 Ejemplo 148: Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-[2-isoprnil-7-(3-trifluorometil-piridinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina.

50

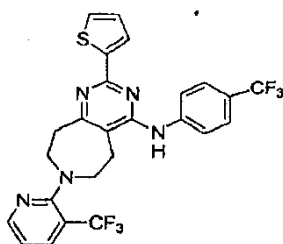


55

60 EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{22}F_3N_7S$, 485,16; m/z hallada, 486,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

65 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.

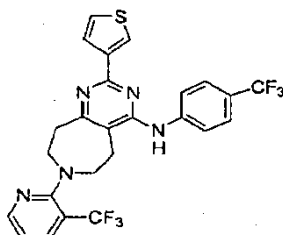
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{19}F_6N_5S$, 535,13; m/z hallada, 536,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

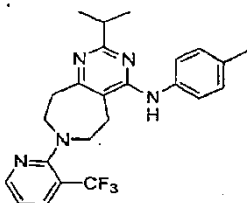
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{19}F_6N_5S$, 535,13; m/z hallada, 536 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 Ejemplo 151: Sal de 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.

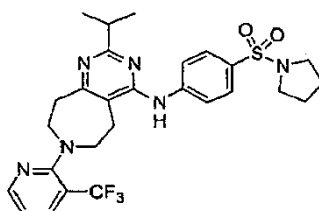
35



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{26}F_3N_5$, 441,21; m/z hallada, 442,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

45 Ejemplo 152: 2-(1-Metiletil)-N-[4-(pirrolidin-1-il sulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

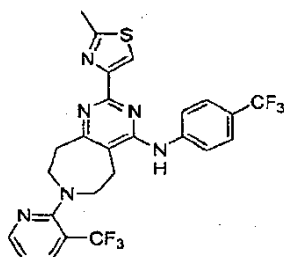
50



55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$, 560,22; m/z hallada, 561,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

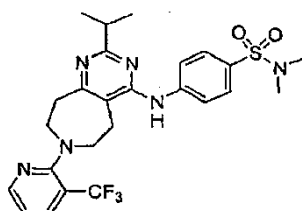
60 Ejemplo 153: Sal de ácido trifluoroacético de 2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

65



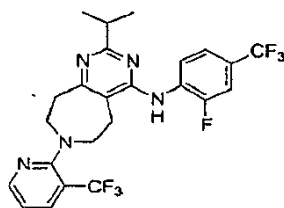
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{20}F_6N_6S$, 550,14; m/z hallada, 551,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,48-8,44 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

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.



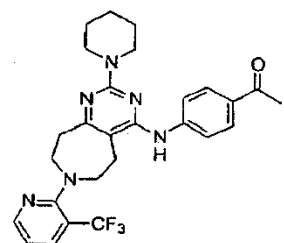
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{29}F_3N_6O_2S$, 534,20; m/z hallada, 535,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,42-8,40 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 3H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,69-3,60 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 1,36 (d, 6,9 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.



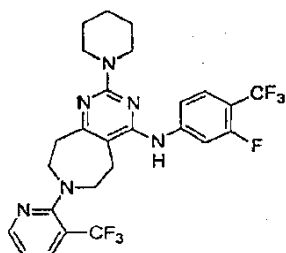
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}F_7N_5$, 513,18; m/z hallada, 514,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,93-8,88 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 156: 1-[4-((2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)amino)fenil]etanona.



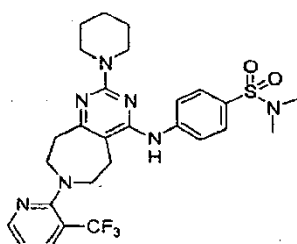
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{29}F_3N_6O$, 510,24; m/z hallada, 511,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,81-3,74 (m, 4H), 3,64-3,55 (m, 4H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 157: N-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-piridin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



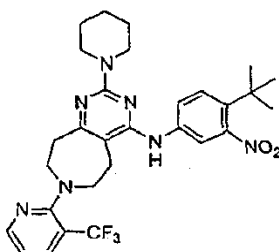
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_7N_6$, 554,20; m/z hallada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,81-3,73 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,13-3,07 (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)benzenosulfonamida.



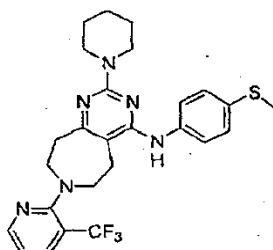
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{32}F_3N_7O_2S$, 575,23; m/z hallada, 576,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,42-8,40 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 4H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,61-3,56 (m, 4H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 1,72-1,63 (m, 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.



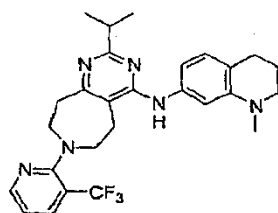
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{34}F_3N_7O_2$, 569,27; m/z hallada, 570,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,77-3,71 (m, 4H), 3,64-3,55 (m, 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.



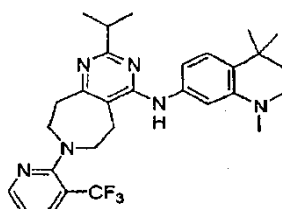
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{29}F_3N_6S$, 514,21; m/z hallada, 515,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,39 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 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.



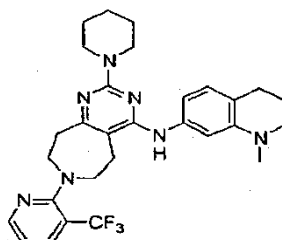
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6$, 496,26; m/z hallada, 497,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,36 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96-6,86 (m, 2H), 6,68 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,72-3,56 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 4H), 3,05-2,90 (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.



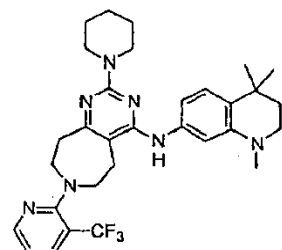
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{35}F_3N_6$, 524,29; m/z hallada, 525,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,38 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 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 de 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.



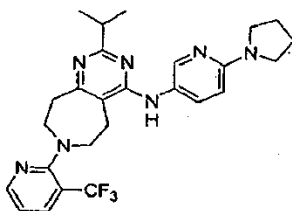
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{34}F_3N_7$, 537,28; m/z hallada, 538,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 4,09-3,78 (m, 6H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 5H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 6H).

Ejemplo 164: Sal de 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.



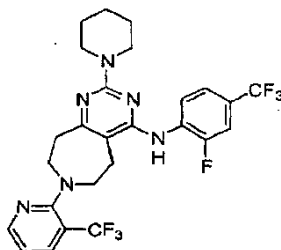
EM (ESI): masa calcd. para $C_{31}H_{38}F_3N_7$, 565,31; m/z hallada, 566,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,78-6,69 (m, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,33-3,26 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 5H), 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.



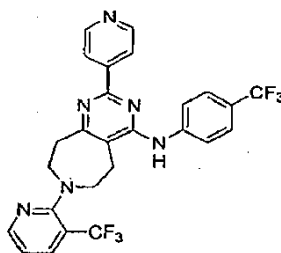
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{30}F_3N_7$, 497,25; m/z hallada, 498,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,64-3,62 (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.



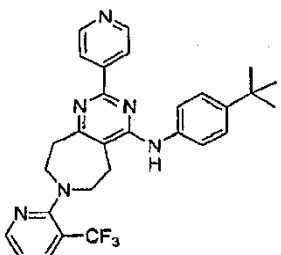
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_7N_6$, 554,25; m/z hallada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,36 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,61-3,52 (m, 4H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 6H).

Ejemplo 167: Sal de 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530,17; m/z hallada, 531,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

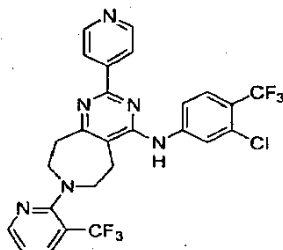
Ejemplo 168: Sal de ácido trifluoroacético de N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{29}F_3N_7$, 518,24; m/z hallada, 519,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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,

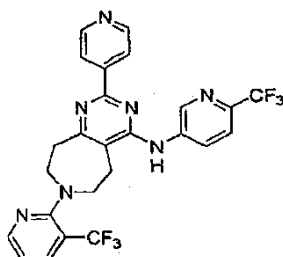
9H).

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.



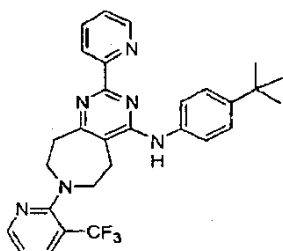
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{19}ClF_6N_6$, 564,13; m/z hallada, 565,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,75-3,61 (m, 4H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H).

Ejemplo 170: Sal de 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.



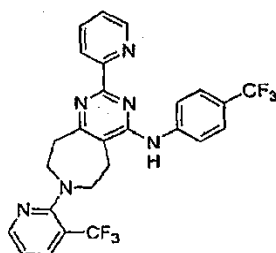
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{19}F_6N_7$, 531,16; m/z hallada, 532,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 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 de 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.



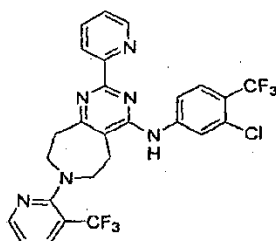
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{29}F_3N_6$, 518,24; m/z hallada, 519,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,84-8,82 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,54 (s, 4H), 7,16-7,12 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 4H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 172: Sal de 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.



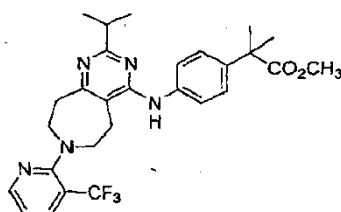
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{20}F_6N_6$, 530,17; m/z hallada, 531,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,88-8,81 (m, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,16 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 4H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H).

Ejemplo 173: Sal de 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.



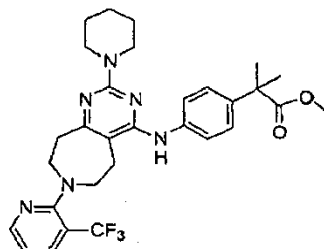
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{19}ClF_6N_6$, 564,13; m/z hallada, 565,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,92-8,82 (m, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,27 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,60-3,55 (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.



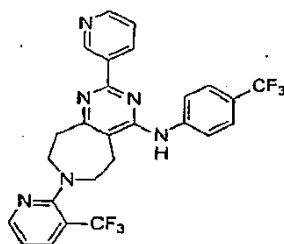
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{32}F_3N_5O_2$, 527,25; m/z hallada, 528,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CDCl₃): 8,40-8,39 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 7H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 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.



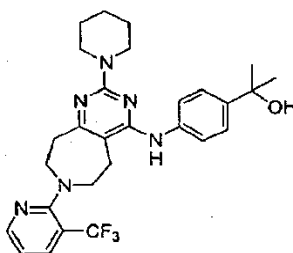
EM (ESI): masa calcd. para $C_{30}H_{35}F_3N_6O_2$, 568,27; m/z hallada, 569,3 $[M+H]^+$. RMN 1H (CDCl₃): 8,40-8,39 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 12H).

Ejemplo 176: Sal de 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.



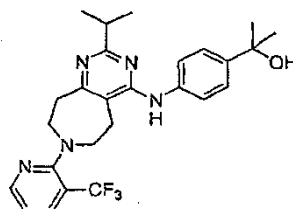
5
10 Un vial de microondas que contiene [2-metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (Ejemplo 53; 100 mg, 0,20 mmoles), Pd₂(dba)₃(7,3 mg, 0,008 mmoles), tri-(2-furil)fosfina (7,4 mg, 0,032 mmoles), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (49 mg, 0,260 mmoles) y ácido 3-piridilborónico (27 mg, 0,22 mmoles) se cerró herméticamente y se evacuó bajo N₂. Tras el lavado completo con N₂ se añadió THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se concentró y se purificó directamente usando HPLC preparativa (condiciones como en el Ejemplo 54) dando el compuesto del título (40 mg, 40 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₂₀F₆N₆, 530,17; m/z hallada, 531,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

20 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.



25
30
35 A una disolución de bromuro de metilmagnesio (170 ml de una disolución 3,0 M en Et₂O, 0,51 mmoles) en THF a 0 °C se añadió una disolución 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 mmoles) en THF. La disolución se dejó calentar a ta durante 1 h, y se agitó a ta durante 5 min adicionales. Entonces, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (51 mg, 83 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₈H₃₃F₃N₆O, 526,27; m/z hallada, 527,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

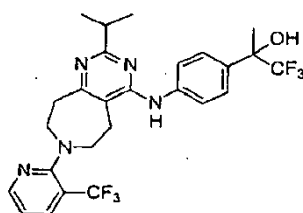
40
45 Ejemplo 178: 2-[4-((1-Metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)amino)fenil]propan-2-ol.



50
55 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 167, empezando con 1-[4-((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).

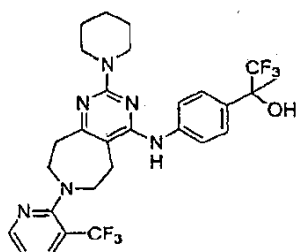
60 EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₃₀F₃N₅O, 485,24; m/z hallada, 486,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

65 Ejemplo 179: 1,1,1-Trifluoro-2-[4-((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



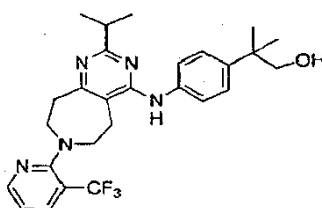
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 167, empezando con 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona (preparada análogamente al Ejemplo 1). EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_6N_5O$, 539,21; m/z hallada, 540,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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-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.



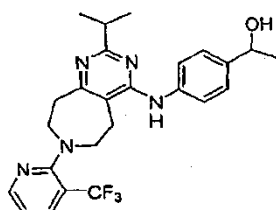
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 167, empezando con 2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona (preparada análogamente al Ejemplo 1). EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{30}F_6N_6O$, 580,24; m/z hallada, 581,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.



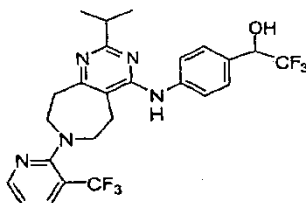
A una disolución de 2-metil-2-[4-((2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)amino)fenil]propanoato de metilo (Ejemplo 174, 73 mg, 0,14 mmoles) en THF se añadió $LiAlH_4$ (14,2 mg, 0,374 mmoles). Después de agitar a ta durante 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4 ac. sat. Entonces, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (45,4 mg, 66 %). EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{32}F_3N_5O$, 499,26; m/z hallada, 500,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.



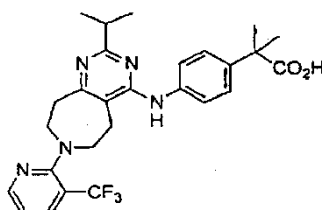
A una disolución de 1-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)amino)fenil]etanona (Ejemplo 96; 37 mg, 0,079 mmoles) en MeOH se añadió NaBH₄ (4,1 mg, 0,11 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, luego se concentró. El residuo se redisolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (32,1 mg, 86 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₅H₂₈F₃N₅O, 471,22; m/z hallada, 472,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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.



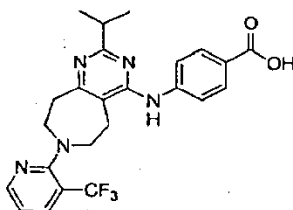
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 172, empezando con 2,2,2-trifluoro-1-[4-[2-isopropil-7-(3-trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil]-etanona (preparada análogamente al Ejemplo 1). EM (ESI): masa calcd. para C₂₅H₂₅F₆N₅O, 525,20; m/z hallada, 526,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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: 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.



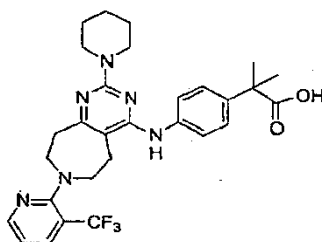
A una disolución de 2-metil-2-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)amino)fenil]propanoato de metilo (Ejemplo 174; 63 mg, 0,12 mmoles) en 1:2 de THF:H₂O (3 ml:6 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (8,0 mg, 0,19 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. El THF se eliminó a presión reducida, y la disolución resultante se acidificó hasta pH neutro con HCl ac. al 10 %. Entonces, la disolución se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó (FCC) dando el compuesto del título (37 mg, 60 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₇H₃₀F₃N₅O₂, 513,24; m/z hallada, 514,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 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 de ácido trifluoroacético de 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.



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el 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. EM (ESI): masa calcd. para C₂₄H₂₄F₃N₅O₂, 471,19; m/z hallada, 472,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 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).

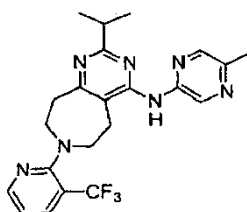
Ejemplo 186: Ácido 2-metil-2-[4-({2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimid[4,5-d]azepin-4-il}amino)fenil]propanoico.



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 184, empezando con 2-metil-2-[4-({2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimid[4,5-d]azepin-4-il}amino)fenil]propanoato de metilo (Ejemplo 174). EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_2$, 554,26; m/z hallada, 555,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

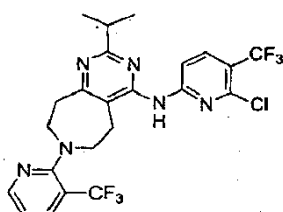
Los siguientes Ejemplos 187-190 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 17, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A y las aminas en la Etapa E.

Ejemplo 187: Sal de clorhidrato de 2-(1-metiletil)-N-(5-metilpirazin-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimid[4,5-d]azepin-4-amina.



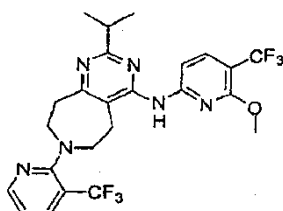
EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{24}F_3N_7$, 443,20; m/z hallada, 444,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 9,15-9,13 (m, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 4H), 3,39-3,33 (m, 2H); 3,27-3,21 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 188: Sal de clorhidrato de N-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metiletil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimid[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}ClF_6N_6$, 530,14; m/z hallada, 531,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

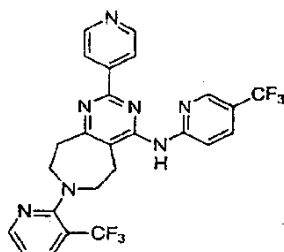
Ejemplo 189: Sal de clorhidrato de [2-isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimid[4,5-d]azepin-4-il]-[6-metoxi-5-trifluorometil-piridin-2-il]-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526,19; m/z hallada, 527,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

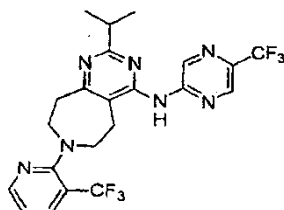
Ejemplo 190: Sal de ácido trifluoroacético de 2-piridin-4-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{19}F_6N_7$, 531,16; m/z hallada, 532,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

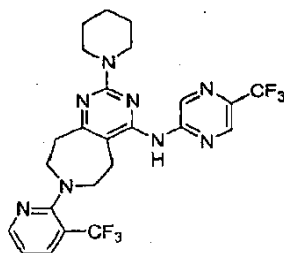
Los Ejemplos 191-192 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 17, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A, las aminas en la Etapa E, y sustituyendo $Pd(OAc)_2$ con $Pd_2(dba)_3$ (5 % en moles) y DCPB con 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*t*-butilfosfino)ferroceno (Qphos, 10 % en moles).

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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{21}F_6N_7$, 497,18; m/z hallada, 498,2 $[M+H]^+$ RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

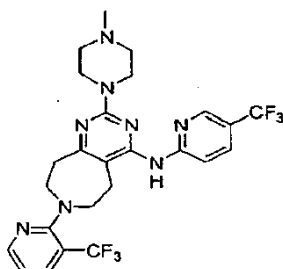


EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_6N_8$, 538,20; m/z hallada, 539,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 9,76-9,73 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 6H).

Los siguientes Ejemplos 193-197 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 39, sustituyendo las carboximidamidas apropiadas en la Etapa A y aminas en la Etapa 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.

5

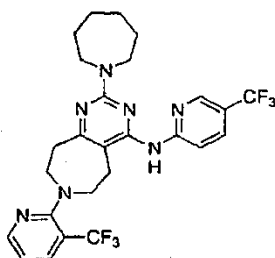


10

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}F_6N_8$, 552,22; m/z hallada, 553,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

20



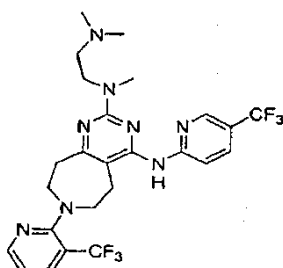
25

EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_6N_7$, 551,22; m/z hallada, 552,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30

35 Ejemplo 195: N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

35



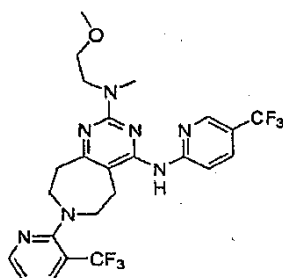
40

EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}F_6N_8$, 554,23; m/z hallada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45

50 Ejemplo 196: N²-Metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

55

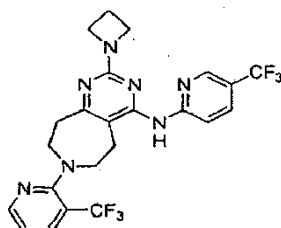


60

EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{25}F_6N_7O$, 541,20; m/z hallada, 542,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

65

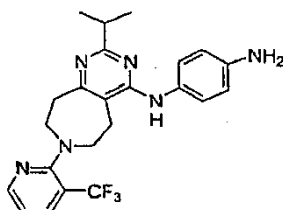
Ejemplo 197: Sal de ácido trifluoroacético de 2-azetidín-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepín-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}F_6N_7$, 509,18; m/z hallada, 510,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

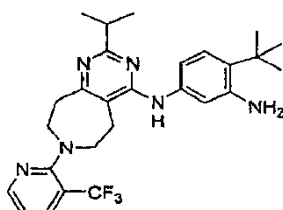
Los siguientes Ejemplos 198-201 se prepararon usando procedimientos de reducción análogos a aquellos descritos en la solicitud de publicación de patente de EE.UU. 2000/006150343.

Ejemplo 198: Sal de ácido trifluoroacético de N-{2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepín-4-il}benceno-1,4-diamina.



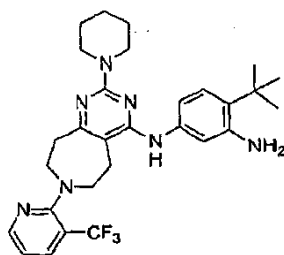
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1-metiletil)-N-(4-nitrofenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepín-4-amina (Ejemplo 136). EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{25}F_3N_6$, 442,21; m/z hallada, 443,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,38-8,36 (m, 1H), 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]azepín-4-il}benceno-1,3-diamina.



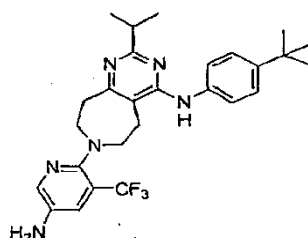
El compuesto del título se preparó a partir de N-[4-(1,1-dimetiletil)-3-nitrofenil]-2-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepín-4-amina (Ejemplo 143). EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{33}F_3N_6$, 498,27; m/z hallada, 499,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (s a, 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-piperidín-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepín-4-il}benceno-1,3-diamina.



El compuesto del título se preparó a partir de N-[4-(1,1-dimeteil)fenil]-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). EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{35}F_3N_7$, 539,30; m/z hallada, 540,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

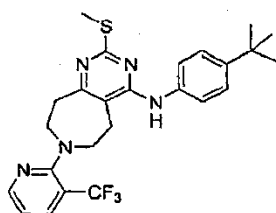
Ejemplo 201: 7-[5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(1,1-dimeteil)fenil]-2-(1-meteil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



El compuesto del título se preparó a partir de N-[4-(1,1-dimeteil)fenil]-2-(1-meteil)-7-[5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (Ejemplo 290). EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{33}F_3N_6$, 498,27; m/z hallada, 499,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

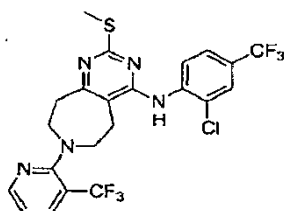
Los siguientes Ejemplos 202-206 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 52, sustituyendo las amidinas apropiadas en la Etapa A y aminas en la Etapa C.

Ejemplo 202: N-[4-(1,1-Dimeteil)fenil]-2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



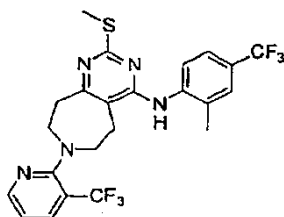
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{28}F_3N_5S$, 487,20; m/z hallada, 488,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,52 (s, 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.



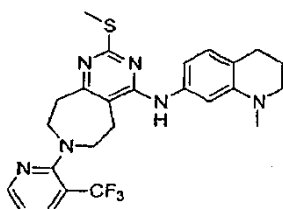
EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{18}ClF_6N_5S$, 533,09; m/z hallada, 534,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO): 9,48 (s, 1H), 9,16-9,14 (m, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

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.



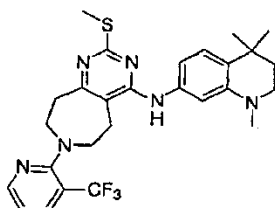
EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}F_6N_5S$, 513,14; m/z hallada, 514 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,42 (sa, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 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-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}F_3N_6S$, 500,20; m/z hallada, 501 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (sa, 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).

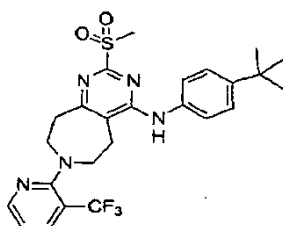
Ejemplos 206: 2-(Metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6S$, 528,23; m/z hallada, 529 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (sa, 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 Ejemplos 207-211 se sintetizaron de un modo similar al Ejemplo 53 sustituyendo las aminas apropiadas en la Etapa C del Ejemplo 52.

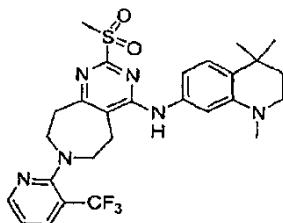
Ejemplo 207: N-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-(metilsulfonil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



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). EM (ESI): masa calcd.

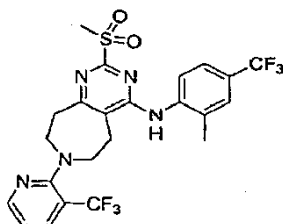
para $C_{25}H_{28}F_3N_5O_2S$, 519,19; m/z hallada, 520,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40- 8,38 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,00-6,96 (m; 1H), 6,77 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

5 Ejemplo 208: 2-(Metilsulfonyl)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



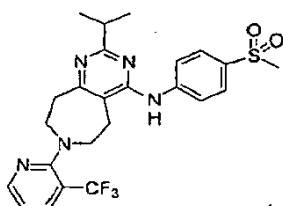
El compuesto del título se preparó empezando con 2-(metilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amida (Ejemplo 206). EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$, 560,22; m/z hallada, 561 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 0,6H), 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, 1,5H), 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).

20 Ejemplo 209: 2-(Metilsulfonyl)-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). EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}F_6N_5O_2S$, 545,13; m/z hallada, 546 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (sa, 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).

40 Ejemplo 210: 2-(1-Metiletil)-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

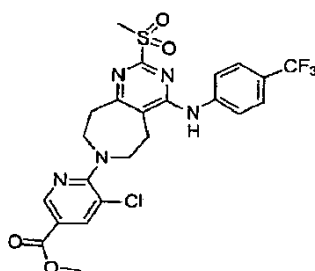


El compuesto del título se preparó empezando con 2-(1-metiletil)-N-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina (Ejemplo 135). EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{26}F_3N_5O_2S$, 505,18; m/z hallada, 506,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

55 Ejemplo 211: 5-Cloro-6-[2-(metilsulfonyl)-4-[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-carboxilato de metilo.

60

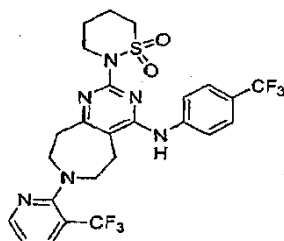
65



El compuesto del título se preparó a partir de 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). EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}ClF_3N_5O_4S$, 555,10; m/z hallada, 556,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

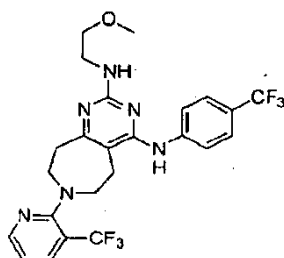
Los siguientes Ejemplos 212-277 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 55, sustituyendo las aminas apropiadas.

Ejemplo 212: Sal de ácido trifluoroacético de 2-(1,1-dioxido-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.



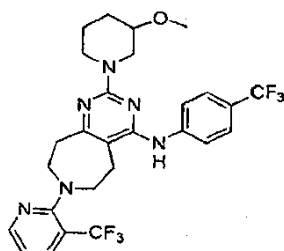
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{24}F_6N_6O_2S$, 586,16; m/z hallada, 587,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 9,89-9,69 (m, 1H), 8,49-8,34 (m, 1H), 7,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,68-7,54 (m, 4H), 7,05 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 4H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,28-3,08 (m, 4H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 213: Sal de ácido trifluoroacético de N²-[2-(metiloxi)etil]-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526,19; m/z hallada, 527,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

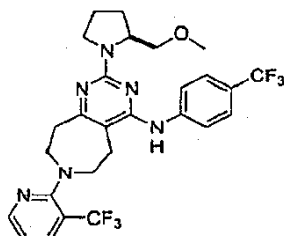
Ejemplo 214: Sal de ácido trifluoroacético de 2-[3-(metiloxi)piperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566,22; m/z hallada, 567,6 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,47-8,43

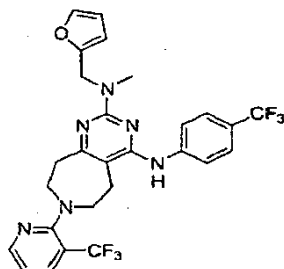
(m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 4H), 7,17-7,10 (m, 1H), 3,91-3,67 (m, 3H), 3,65-3,50 (m, 5H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 215: Sal de 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.



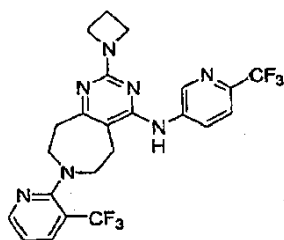
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566,22; m/z hallada, 567,6 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,46-8,43 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,66-3,37 (m, 9H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,23-1,90 (m, 4H).

Ejemplo 216: Sal de ácido trifluoroacético de N²-(furan-2-ilmetil)-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



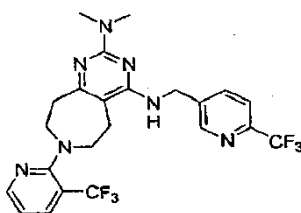
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{24}F_6N_6O$, 562,19; m/z hallada, 563,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,46-8,43 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 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.



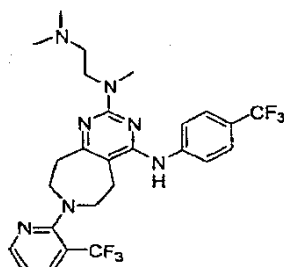
EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}F_6N_7$, 509,18; m/z hallada, 510,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO): 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 3,97 (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 de ácido trifluoroacético de N²,N²-dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



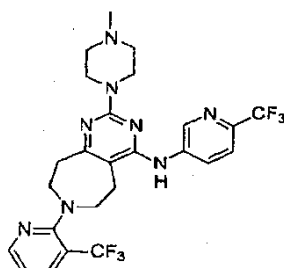
EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{23}F_6N_7$, 511,19; m/z hallada, 512,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 3,13 (s, 6H), 2,96-2,93 (m, 2H).

5 Ejemplo 219: Sal de ácido trifluoroacético de N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



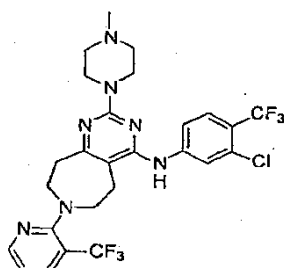
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{29}F_6N_7$, 553,24; m/z hallada, 554,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,48-8,45 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,57 (s, 6H).

20 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:



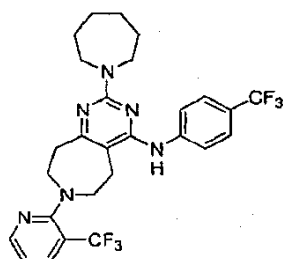
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}F_6N_8$, 552,22; m/z hallada, 553,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (CDCl₃): 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 4H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

40 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.



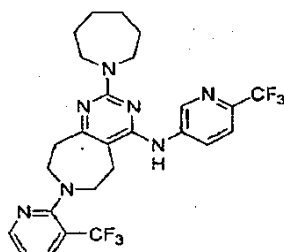
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}ClF_6N_7$, 585,18; m/z hallada, 586,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (CDCl₃): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,84-3,77 (m, 4H), 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).

60 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.



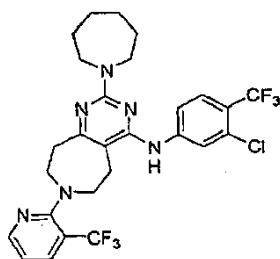
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550,23; m/z hallada, 551,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,36 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 (dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,63-3,53 (m, 4H), 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.



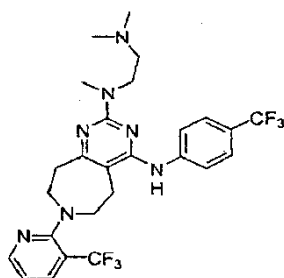
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_6N_7$, 551,22; m/z hallada, 552,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 7,87 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,76-3,68 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,60-1,49 [(m, 4H) simultáneo con 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.



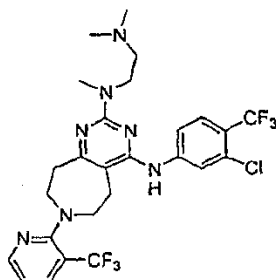
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}ClF_6N_6$, 584,19; m/z hallada, 585,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,36 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 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) simultáneo con pico de agua].

Ejemplo 225: N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



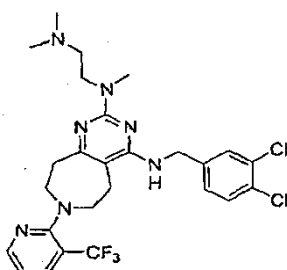
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{28}F_6N_8$, 554,23; m/z hallada, 555,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,77 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 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-(dimetilamina)etil]- N^2 -metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



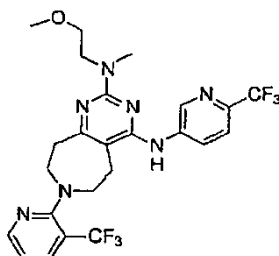
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{28}ClF_6N_7$, 587,20; m/z hallada, 588,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 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 de 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.



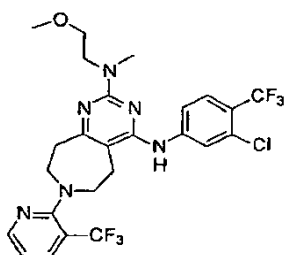
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{30}Cl_2F_3N_7$, 567,19; m/z hallada, 568,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,42 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,62-3,58 (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 de 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.



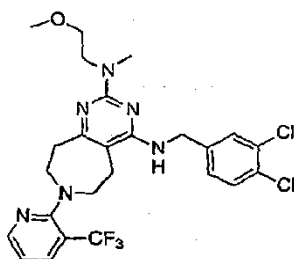
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{25}F_6N_7O$, 541,20; m/z hallada, 542,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,47-8,44 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 3,79 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,15-3,11 (m, 2H).

Ejemplo 229: Sal de 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.



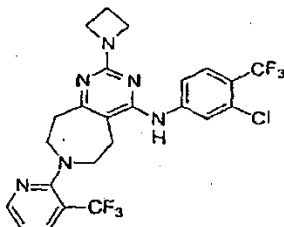
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}ClF_6N_6O$, 574,17; m/z hallada, 575,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,45 (dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 4H), 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 de 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.



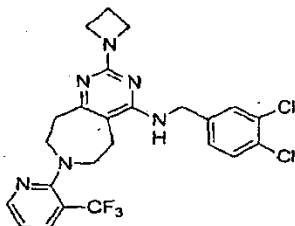
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_6O$, 554,16; m/z hallada, 554,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,42-8,39 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,70 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 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 de ácido trifluoroacético de 2-azetidín-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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{21}ClF_6N_6$, 542,14; m/z hallada, 543,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

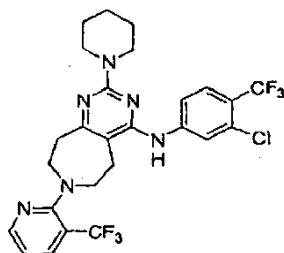
Ejemplo 232: Sal de ácido trifluoroacético de 2-azetidín-1-il-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_6$, 522,13; m/z hallada, 523,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

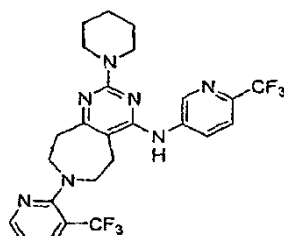
Ejemplo 233: Sal de ácido trifluoroacético de N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-piperidín-1-il-7-[3-

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



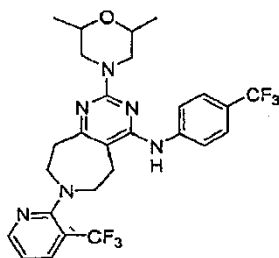
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}ClF_6N_6$, 570,17; m/z hallada, 571,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,47-8,44 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 4H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 6H).

Ejemplo 234: Sal de 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.



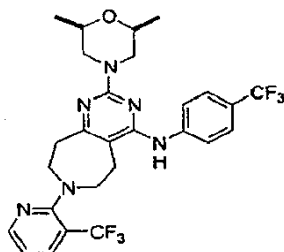
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_7$, 537,21; m/z hallada, 538,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18-7,113 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 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 de 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.



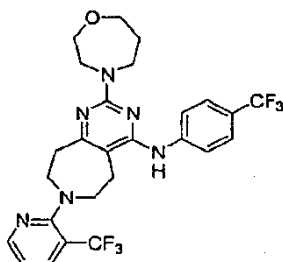
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566,22; m/z hallada, 566,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,19 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 236: Sal de 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.



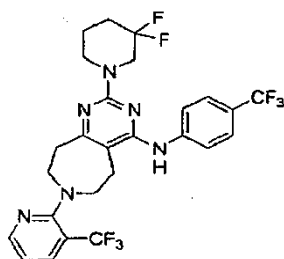
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566,22; m/z hallada, 567,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,47-8,44 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,20 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,71-3,58 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,80-2,68 (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.



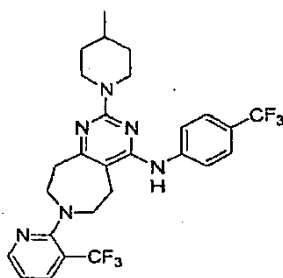
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552,20; m/z hallada, 553,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,94-3,85 (m, 4H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,63-3,54 (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.



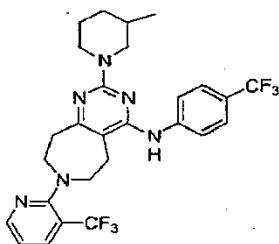
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{24}F_8N_6$, 572,19; m/z hallada, 573,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,46-8,43 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 1H), 4,02 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,13-3,08 (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.



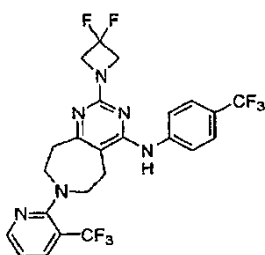
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550,2; m/z hallada, 551,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,47-8,43 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 1H), 4,34 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 4H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,29-1,09 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 240: Sal de 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.



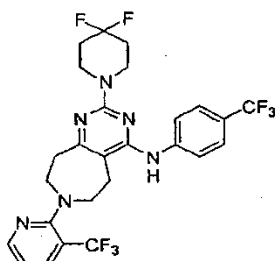
10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550,2; m/z hallada, 551,6 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,47-8,43 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,19-7,10 (m, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 3H), 2,82-2,66 (m, 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).

15 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.



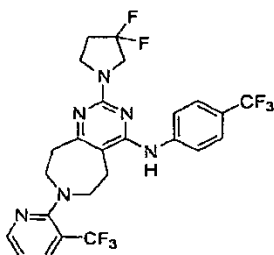
30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{20}F_8N_6$, 544,16; m/z hallada, 545,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,45 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 4H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H).

35 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.



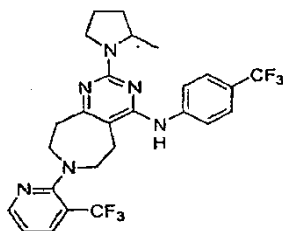
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{24}F_8N_6$, 572,19; m/z hallada, 573,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,95-3,88 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 4H).

50 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.



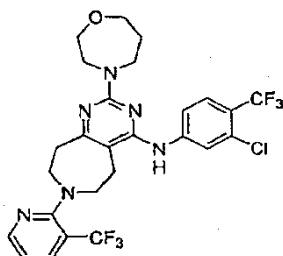
65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{22}F_8N_6$, 558,18 m/z hallada, 559,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,45 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,661 Hz, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 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.



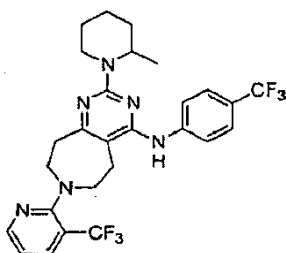
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6$, 536,21; m/z hallada, 537,6 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,68-3,49 (m, 6H), 3,13-3,05 (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.



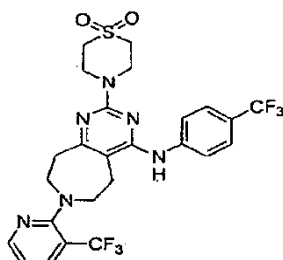
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}ClF_6N_6O$, 586,17; m/z hallada, 587,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,46-8,44 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 6H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H).

Ejemplo 246: Sal de 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.



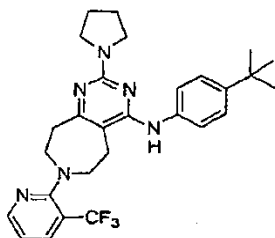
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550,23; m/z hallada, 551,6 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,45 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,24-3,15 (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 de ácido trifluoroacético de 2-(1,1-dioxidotiormofolin-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.



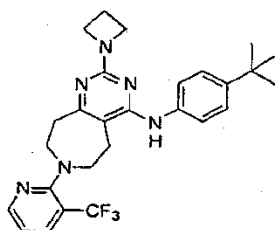
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{24}F_6N_6O_2S$, 586,16; m/z hallada, 587,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($(CD_3)_2CO$): 8,46-8,44 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 4H), 3,56-3,48 (m, 4H), 3,14-3,04 (m, 6H), 2,07-2,04 (m, 2H).

5 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.



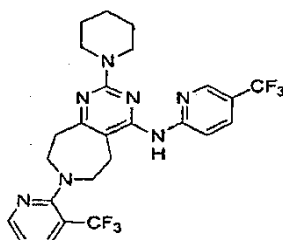
10
15
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{33}F_3N_6$, 510,27; m/z hallada, 511,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38-8,36 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,61-3,56 (m, 8H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).

20 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.



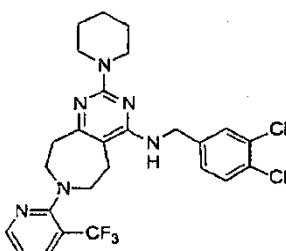
25
30
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6$, 496,26; m/z hallada, 497,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38-8,37 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

35 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.



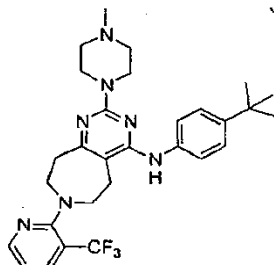
40
45
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_7$, 537,21; m/z hallada, 538,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,49-8,47 (m, 1H), 8,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,40-8,39 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 6H).

50 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.



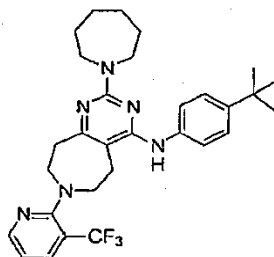
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{27}Cl_2F_3N_6$, 551,16; m/z hallada, 551,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,36-8,35 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,69-3,65 (m, 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.



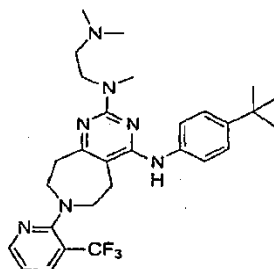
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{36}F_3N_7$, 539,30; m/z hallada, 540,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,84-3,76 (m, 4H), 3,64-3,55 (m, 4H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 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.



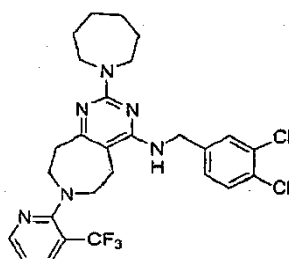
EM (ESI): masa calcd. para $C_{30}H_{37}F_3N_6$, 538,30; m/z hallada, 539,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,76-3,70 (m, 4H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 254: N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N⁴-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



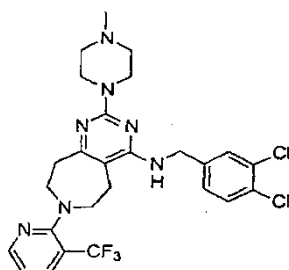
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{38}F_3N_7$, 541,31; m/z hallada, 542,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38-8,37 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,72-3,70, (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 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.



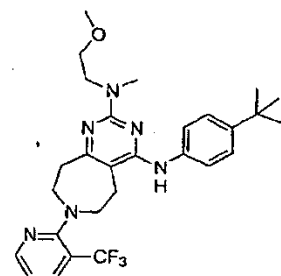
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{29}Cl_2F_3N_6$, 564,18; m/z hallada, 565,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,37-8,35 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,69-3,52 (m, 8H), 3,03-3,00 (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.



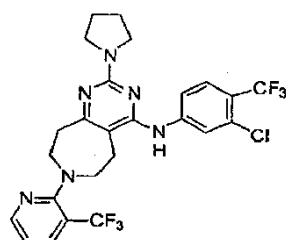
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{28}Cl_2F_3N_7$, 565,17; m/z hallada, 566,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,37-8,35 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,57-3,52 (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: N⁴-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



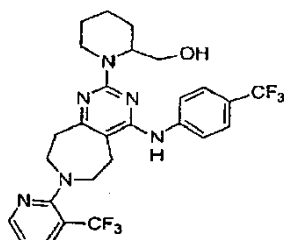
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{35}F_3N_6O$, 528,28; m/z hallada, 529,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38-8,37 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,77 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 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.



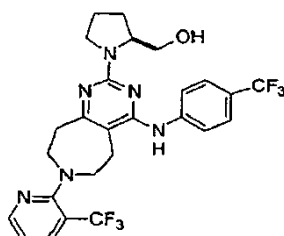
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{23}ClF_6N_6$, 556,16; m/z hallada, 557,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,38 (m, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 8H), 3,14-3,06 (m, 2H), 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.



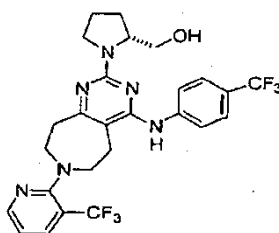
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566,22; m/z hallada, 567,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 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 de 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)pirrin-2-il]metanol.



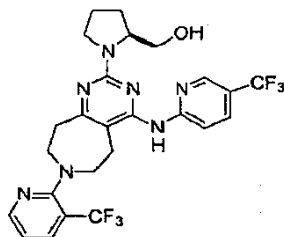
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552,21; m/z hallada, 553,1 $[M^+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,48-8,45 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 3,87-3,49 (m, 8H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,23-1,85 (m, 4H).

Ejemplo 261: Sal de 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.



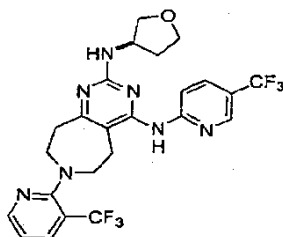
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O$, 552,21; m/z hallada, 553,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,47-8,44 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,84-3,52 (m, 8H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,22-1,85 (m, 4H).

Ejemplo 262: Sal de 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.



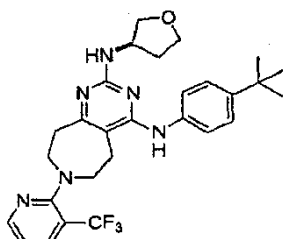
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_7O$, 553,20; m/z hallada, 554,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,66-8,62 (m, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,15-5,03 (m, 1H), 3,91-3,56 (m, 10H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 4H).

Ejemplo 263: N²-[(3R)-Tetrahidrofurano-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



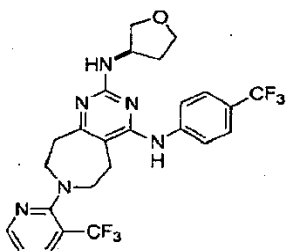
EM (ESI): masa calcd. para C₂₄H₂₃F₆N₇O, 539,19; m/z hallada, 540,2 [M⁺H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,56-8,54 (m, 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 4H), 3,10-3,01 (m, 4H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 264: N⁴-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N²-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



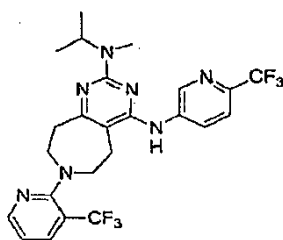
EM (ESI): masa calcd. para C₂₈H₃₃F₃N₆O 526,27; m/z hallada, 527,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,33-8,32 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 9,0, 3,9 Hz, 1H), 3,37-3,34 (m, 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 de ácido trifluoroacético de N²-(tetrahidro-furan-3-il)-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



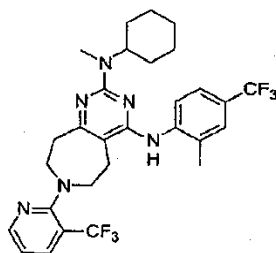
EM (ESI): masa calcd. para C₂₅H₂₄F₆N₆O 538,19; m/z hallada, 539,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,49-8,46 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,71 (dd, J = 9,5, 3,2 Hz, 1H), 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: N²-Metil-N²-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



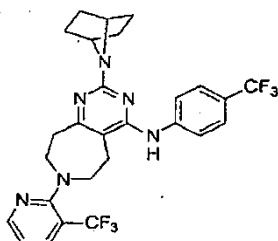
EM (ESI): masa calcd. para C₂₄H₂₅F₆N₇, 525,21; m/z hallada, 526,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 267: N²-Ciclohexil-N²-metil-N⁴-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



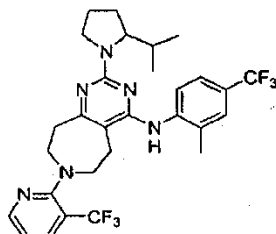
EM (ESI): masa calcd. para C₂₉H₃₂F₆N₆, 578,26; m/z hallada, 579,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 268: 2-(7-Azabicyclo[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.



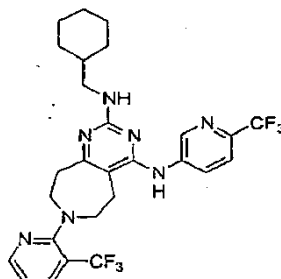
EM (ESI): masa calcd. para C₂₇H₂₆F₆N₆, 548,521 m/z hallada, 549,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,40-8,38 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 4H), 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.



EM (ESI): masa calcd. para C₂₉H₃₂F₆N₆, 578,26; m/z hallada, 579,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

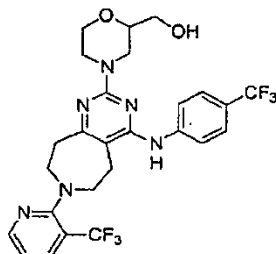
Ejemplo 270: N²-(Ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



EM (ESI): masa calcd. para C₂₇H₂₉F₆N₇, 565,24; m/z hallada, 566,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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,

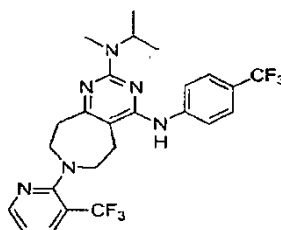
3H), 1,27-1,22 (m, 3H), 1,02-0,94 (m, 2H).

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.



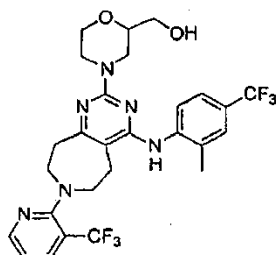
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_6N_6O_2$, 568,20; m/z hallada, 569,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,38 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,62 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,70-3,62 (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: N²-Metil-N²-(1-metiletil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



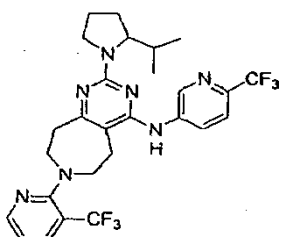
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{26}F_6N_6$, 524,21; m/z hallada, 525,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,90-2,84 (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.



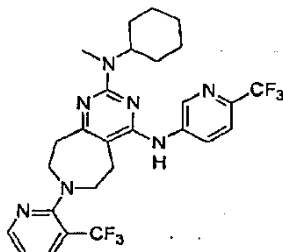
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O_2$, 582,22; m/z hallada, 583,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 8,04 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 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 (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.



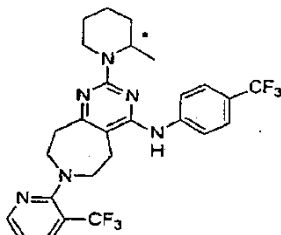
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{29}F_6N_7$, 565,24; m/z hallada, 566,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,41-8,40 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 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: N²-Ciclohexil-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.



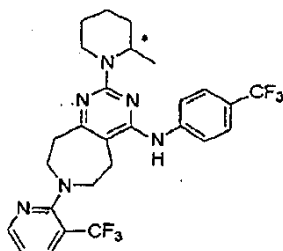
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{29}F_6N_7$, 565,24; m/z hallada, 566,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,49 (s a, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,11-3,08 (m, 2H), 3,01 (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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550,23; m/z hallada, 551,3 $[M+H]^+$. RMN 1H (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.

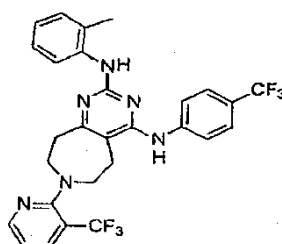


EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6$, 550,23; m/z hallada, 551,3 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD) 8,54-8,33 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17-7,07 (m, 1H), 3,60-3,37 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,89 Hz, 3H). $[\alpha]_D^{20} = -53,8$ (c = 0,005, MeOH).

Los siguientes Ejemplos 278-280 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 54, sustituyendo las aminas apropiadas.

Ejemplo 278: Sal de ácido trifluoroacético de N²-(2-metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

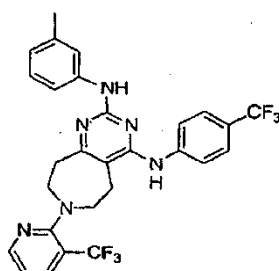
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{24}F_6N_6$, 558,19; m/z hallada, 559,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

15 Ejemplo 279: Sal de ácido trifluoroacético de N²-(3-metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

20

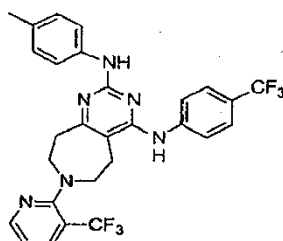


25

30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{24}F_6N_6$, 558,20; m/z hallada, 559,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

35 Ejemplo 280: Sal de ácido trifluoroacético de N²-(4-metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina.

40



45

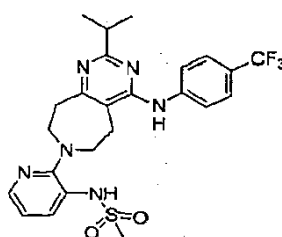
50 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{24}F_6N_6$, 558,20; m/z hallada, 559,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (MeOD): 8,46 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

50

Los siguientes Ejemplos 281-295 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 26, sustituyendo las 2-cloropiridinas apropiadas en la Etapa C y las anilinas en la etapa E.

55 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.

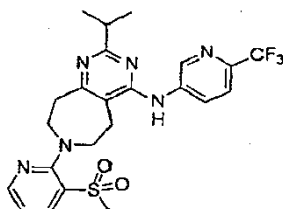
60



65

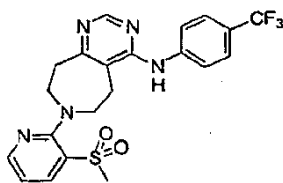
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos por Richardson, T.I. y col., J. Med. Chem. 2004, 47, 744) a partir de [7-(2-amino-fenil)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina (Ejemplo 84). EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{27}F_3N_6O_2S$, 520,20; m/z hallada, 521,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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-(metilsulfonyl)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



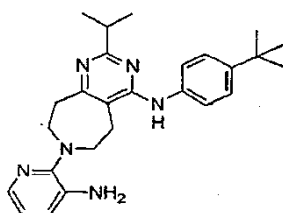
El compuesto del título se preparó análogamente a los procedimientos descritos en el Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-metanosulfonyl-piridina (J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{25}F_3N_6O_2S$, 506,17; m/z hallada, 507,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

Ejemplo 283: 7-[3-(Metilsulfonyl)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 análogamente a los procedimientos descritos en el Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-metanosulfonyl-piridina (J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2S$, 463,13; m/z hallada, 464 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

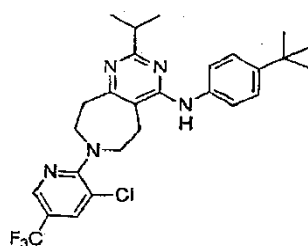
Ejemplo 284: 7-(3-Aminopiridin-2-il)-N-[4-(1,1-dimetiletilfenil)-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{34}N_6$, 430,28; m/z hallada, 431,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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]-[4-(1,1-dimetiletilfenil)-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

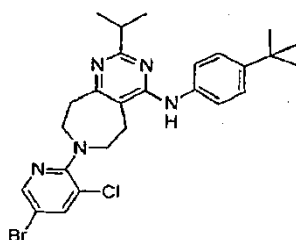
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}ClF_3N_5$, 517,22; m/z hallada, 518,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

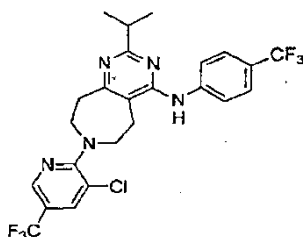
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{31}BrClN_5$, 527,15; m/z hallada, 530,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 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.

35

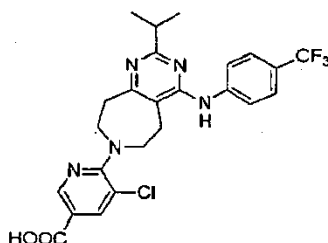


40

45 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}ClF_6N_5$, 529,15; m/z hallada, 530,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

50 Ejemplo 288: Sal de ácido trifluoroacético de 5-cloro-6-[2-(1-metiletil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridina-3-ácido carboxílico.

55



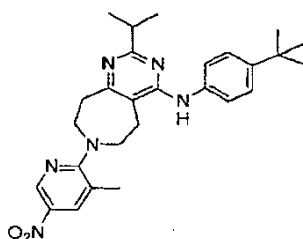
60

65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}ClF_3N_5O_2$, 505,15; m/z hallada, 506,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

70 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.

75

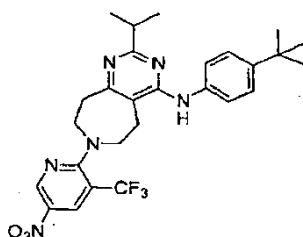
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{34}N_6O_2$, 474,27; m/z hallada, 475,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 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.

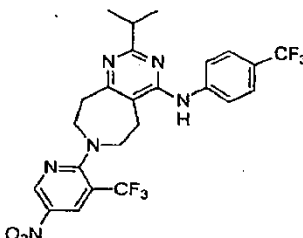
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$, 528,25; m/z hallada, 529,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30 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.

35



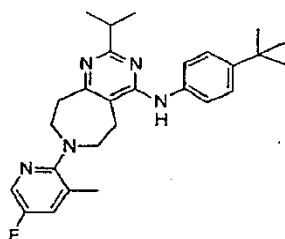
40

45 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{22}F_6N_6O_2$, 540,17; m/z hallada, 541,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45

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.

50

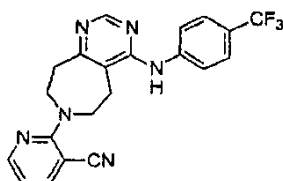


55

60 El compuesto del título se preparó a partir 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 aquellos informados en el documento US 2000/006150343 y Marsais, F. y col., J. Heterocycl. Chem. 1988, 25(1), 81. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{34}FN_5$, 447,28; m/z hallada, 448,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

65 Ejemplo 293: 2-(4-{[4-(Trifluorometil)fenil]amino})-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridina-3-carbonitrilo.

5

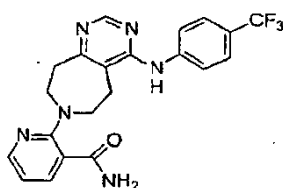


10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{17}F_3N_6$, 410,15; m/z hallada, 411,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78-6,66 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,47-3,30 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H).

15 Ejemplo 294: Sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-((4-(Trifluorometil)fenil)amino)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridina-3-carboxamida.

15

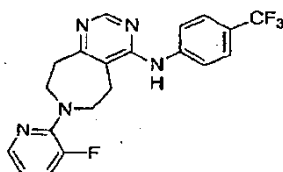
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,16; m/z hallada, 429,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

30 Ejemplo 295: 7-(3-Fluoropiridin-2-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,1,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

30

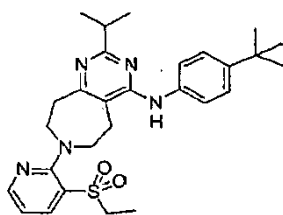


35

EM (ESI): masa calcd. para $C_{20}H_{17}F_4N_5$, 403,14; m/z hallada, 404,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

40 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.

45



50 El compuesto del título se preparó análogamente a los procedimientos descritos en el Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-etanosulfonil-piridina (preparada usando procedimientos análogos a aquellos informados en J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{37}N_5O_2S$, 507,27; m/z hallada, 508,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

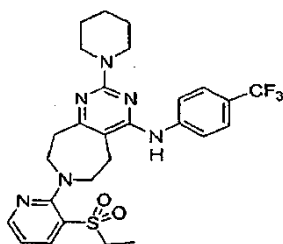
55

60 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.

60

65

5

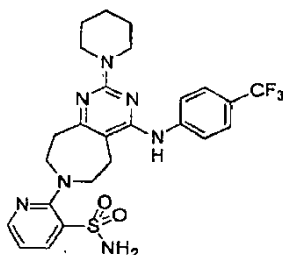


10 El compuesto del título se preparó análogamente a los procedimientos descritos en el Ejemplo 26, sustituyendo 2-cloro-3-etanosulfonyl-piridina (preparada usando procedimientos análogos a aquellos informados en J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) en la Etapa C. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$, 560,22; m/z hallada, 561,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

20 Los siguientes Ejemplos 298-302 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 26, sustituyendo las 2-cloropiridinas apropiadas (véase Cordi, A.A. y col., *Il Farmaco*, 2002, 57, 787) en la Etapa C y anilinas en la etapa E.

25 Ejemplo 298: 2-(2-Piperidin-1-il-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amono]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridin-3-sulfonamida.

25

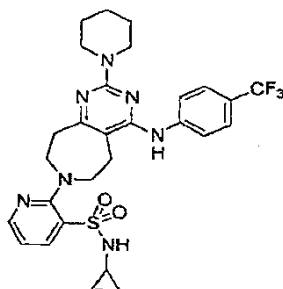


30

35 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{28}F_3N_7O_2S$, 547,20; m/z hallada, 548,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

40 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.

45

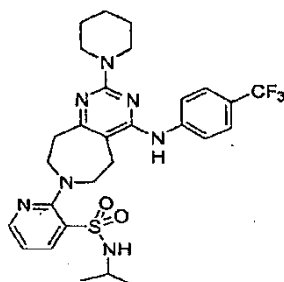


50

55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{32}F_3N_7O_2S$, 587,23; m/z hallada, 588,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

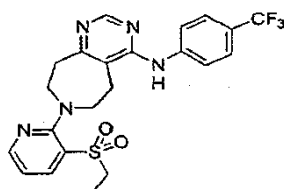
60 Ejemplo 300: N-(1-Metiletil)-2-(2-piperidin-1-il-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridin-3-sulfonamida.

65



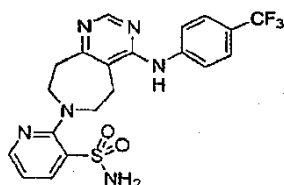
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{34}F_3N_7O_2S$, 589,24; m/z hallada, 590,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,72-3,63 (m, 4H), 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-(Etilsulfonyl)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



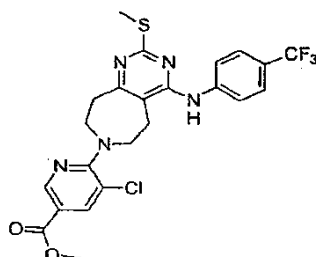
EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2S$, 477,14; m/z hallada, 478,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,63 (s, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,7, 1,9$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{20}H_{19}F_3N_6O_2S$, 464,12; m/z hallada, 465,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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.



Etapas A. Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico. A la disolución de éster 4-etílico de éster 1-terc-butílico de ácido 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico (10,5 g, 0,04 moles) en EtOH (168 ml) se añadió NaOEt (8,1 g, 0,12 moles) y tiourea (4,2 g, 0,06 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió, se trató con MeI (3,0 ml, 0,05 moles) gota a gota y se agitó a ta 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 dando el compuesto del título (8,4 g, 73 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

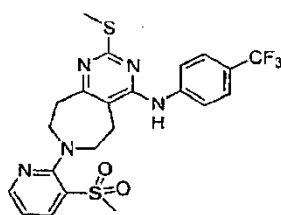
5 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico. A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico (1,2 g, 3,86 mmoles) en THF (129 ml) se añadió KOtBu (518 mg, 4,63 mmoles) a ta. Después de 20 min se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,9 g, 5,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h adicionales a ta y luego se concentró. El residuo se purificó (FCC) proporcionando el compuesto del título (1,4 g, 82 %)

10 Etapa C: (2-Metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina. Una disolución que contiene éster terc-butílico del ácido metilsulfanil-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-carboxílico (950 mg, 2,15 mmoles), 4-trifluorometilanilina (0,6 ml, 4,74 mmoles) y DMSO (8 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó (FCC; MeOH/CH₂Cl₂) dando el compuesto del título (422 mg, 55 %).

15 Etapa D. Una disolución de (2-metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (187 mg, 0,53 mmoles), éster metílico del ácido 5,6-dicloro-nicotínico (129 mg, 0,58 mmoles) y Et₃N (0,2 ml, 1,58 mmoles) en DMF (1,2 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó (FCC) dando el compuesto del título (203 mg, 74 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₃H₂₁ClF₃N₅O₂S, 523,11; m/z hallada, 524,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

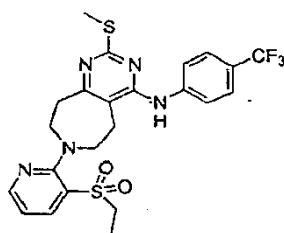
25 Los siguientes Ejemplos 304-306 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 303, sustituyendo las anilinas apropiadas en la Etapa C y 2-cloropiridinas en la etapa D.

25 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.



35 EM (ESI): masa calcd. para C₂₂H₂₂F₃N₅O₂S₂, 509,11; m/z hallada, 510,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

40 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.



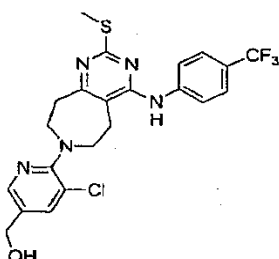
50 EM (ESI): masa calcd. para C₂₃H₂₄F₃N₅O₂S₂, 523,13; m/z hallada, 524,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,62-8,46 (m, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,63-3,42 (m, 4H), 3,30-3,17 (m, 4H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,10-1,05 (m, 3H).

55 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.

60

65

5



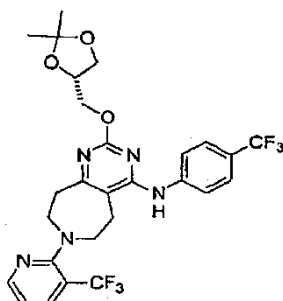
10

El compuesto del título se preparó análogamente al informado 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 col., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6021). EM (ESI): masa calcd. para $C_{22}H_{21}ClF_3N_5OS$, 495,11; m/z hallada, 496,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

15

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.

20



25

30

Una dispersión de NaH en aceite mineral (12,0 mg, 0,28 mmoles) se añadió a un matraz que contenía (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (116µl, 0,94 mmoles) y DMF (1,0 ml). Después de 30 min, la mezcla se transfirió a un matraz que contenía [2-metanosulfonyl-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 mmoles). Entonces, 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, dando 39 mg (70 %) del compuesto del título. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3$, 583,20; m/z hallada, 584,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

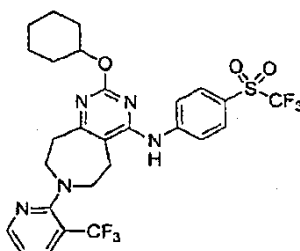
35

40

Los siguientes Ejemplos 308-340 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 307, sustituyendo los alcoholes apropiados.

Ejemplo 308: 2-(Ciclohexiloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)sulfonyl]fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

45



50

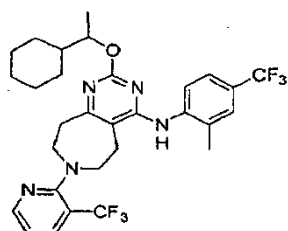
55

EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3S$, 615,17; m/z hallada, 616,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

60

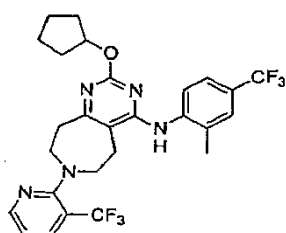
Ejemplo 309: 2-[(1-Ciclohexil)etil]oxi)-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

65



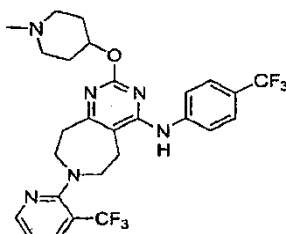
10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{30}H_{33}F_6N_5O$, 593,26; m/z hallada, 594,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 8,08 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 4H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,36 (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).

15 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.



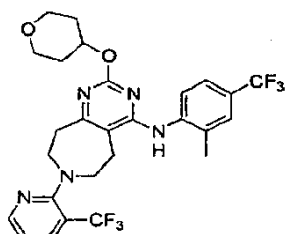
25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O$, 551,21; m/z hallada, 552,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,38 (m, 1H), 8,17 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 6H), 1,63-1,54 (m, 2H).

30 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.



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_6N_6O$, 566,22; m/z hallada, 567,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,24 (s a, 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).

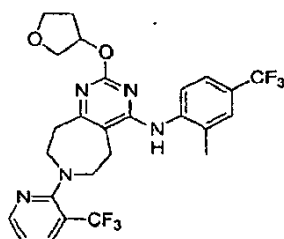
45 Ejemplo 312: N-[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_2$, 567,21; m/z hallada, 568,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

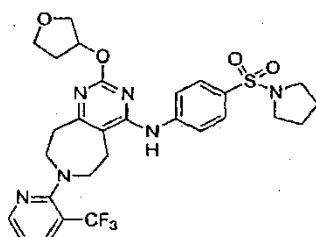
60 Ejemplo 313: N-[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-(tetrahydrofurano-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

65



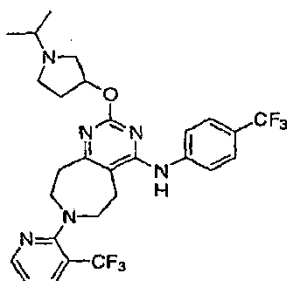
5
10 EM (ESI): mass calcd. for $C_{26}H_{25}F_6N_5O_2$, 553,19; m/z hallada, 554,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,38 (m, 1H), 7,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 4H), 3,66-3,57 (m, 4H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H).

15 Ejemplo 314: N-[4-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



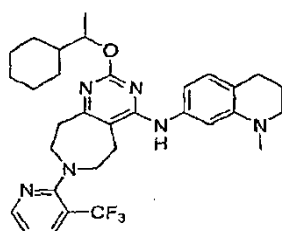
20
25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{31}F_3N_6O_4S$, 604,21; m/z hallada, 605,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,38 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,79 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,70-3,90 (m, 4H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,27-3,24 (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).

30 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.



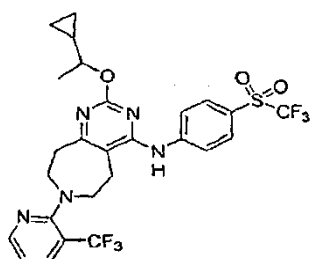
35
40
45 EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{30}F_6N_6O$, 580,24; m/z hallada, 581,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,20-3,17 (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).

50 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.



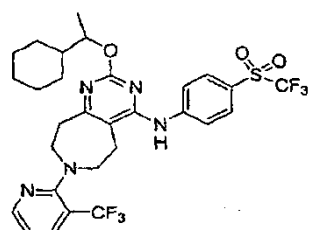
55
60 EM (ESI): masa calcd. para $C_{32}H_{39}F_3N_6O$, 580,31; m/z hallada, 581,4 $[M+H]^+$.

65 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.



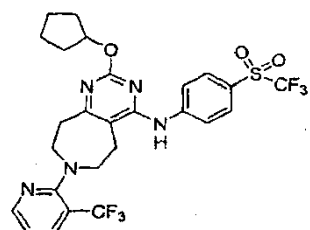
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S$, 601,16; m/z hallada, 602,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 4H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 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.



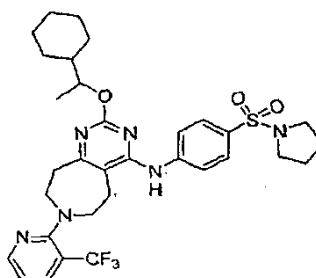
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{31}F_6N_5O_3S$, 643,21; m/z hallada, 644,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 2H), 3,00-2,97 (m, 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S$, 601,16; m/z hallada, 602,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

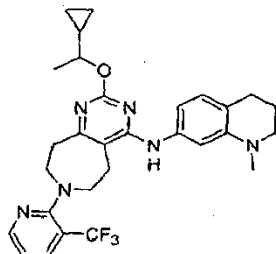
Ejemplo 320: 2-[(1-Ciclohexiletil)oxi]-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{32}H_{39}F_3N_6O_3S$, 644,28; m/z hallada, 645,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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,

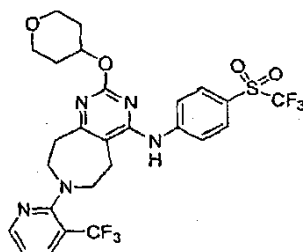
7H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,27-1,04 (m, 5H).

Ejemplo 321: 2-[(1-Ciclopropil)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.



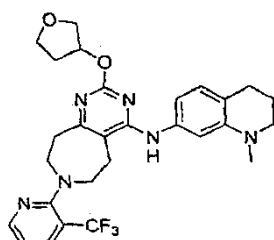
EM (ESI): masa calcd. para $C_{32}H_{39}F_3N_6O$, 580,7; m/z hallada, 581,4 $[M+H]^+$.

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.



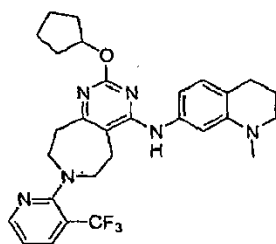
EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_4S$, 617,15; m/z hallada, 618,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,40 (m, 1H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 6H), 3,23-3,21 (m, 2H), 3,01-2,99 (m, 2H), 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-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



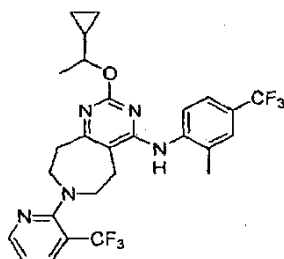
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$, 540,24; m/z hallada, 541,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 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-(Ciclopeniloxi)-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.



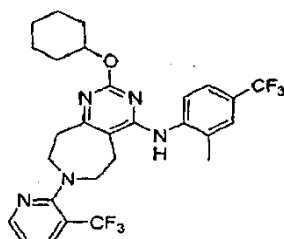
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O$, 538,27; m/z hallada, 539,3 $[M+H]^+$.

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.



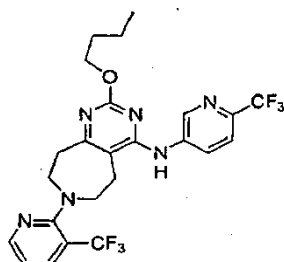
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O$, 551,21; m/z hallada, 552,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 8,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 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.



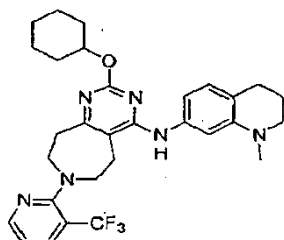
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{29}F_6N_5O$, 565,23; m/z hallada, 566,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,96-2,94 (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.



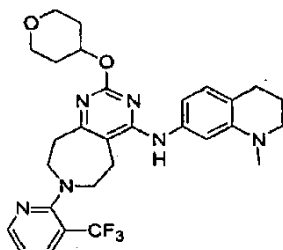
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{24}F_6N_6O$, 526,19; m/z hallada, 527,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,21-3,19 (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.



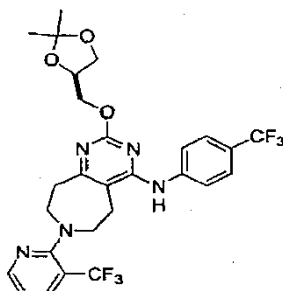
EM (ESI): masa calcd. para $C_{30}H_{35}F_3N_6O$, 552,28; m/z hallada, 553,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39-8,37 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 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-tetrahydroquinolin-7-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



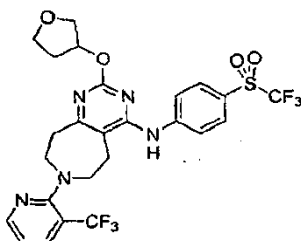
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_2$, 554,26; m/z hallada, 555,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3$, 583,20; m/z hallada, 584,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

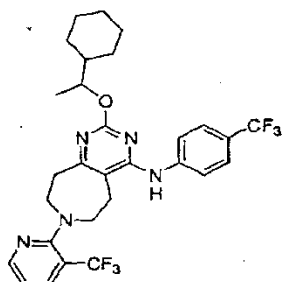
Ejemplo 331: 2-(Tetrahydrofurano-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-((trifluorometil)sulfonil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{23}F_5N_5O_4S$, 603,14; m/z hallada, 604,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

5



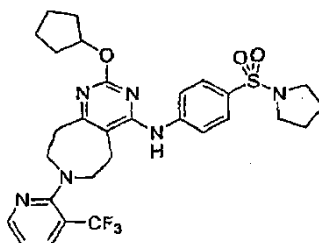
10

15

EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{31}F_6N_5O$, 579,24; m/z hallada, 580,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

20



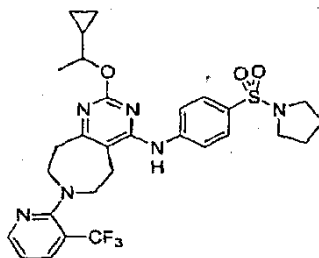
25

30

EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$, 602,23; m/z hallada, 603,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

35



40

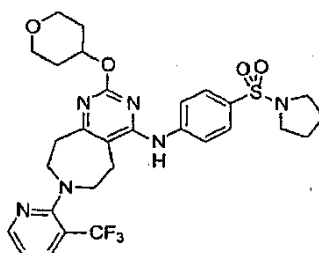
45

EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$, 602,23; m/z hallada, 603,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

50

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.

55



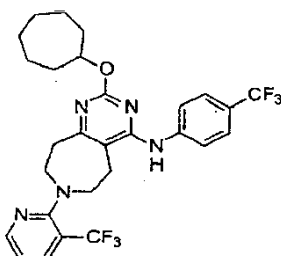
60

65

EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_4S$, 618,22; m/z hallada, 619,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

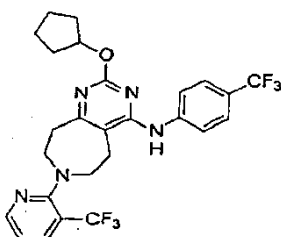
5 Ejemplo 336: 2-(Cicloheptiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{29}F_6N_5O$, 565,23; m/z hallada, 566,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

20

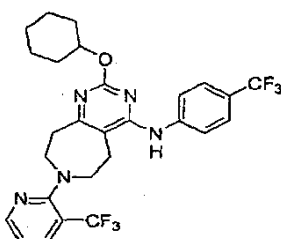
25 Ejemplo 337: 2-(Cilopentiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5O$, 537,20; m/z hallada, 538,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

35

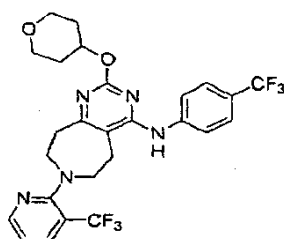
40 Ejemplo 338: 2-(Ciclohexiloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O$, 551,21; m/z hallada, 552,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

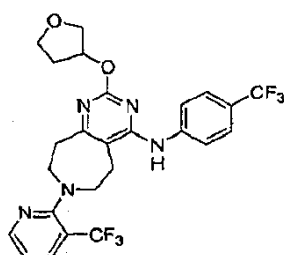
55

60 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.



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5O_2$, 553,19; m/z hallada, 554,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

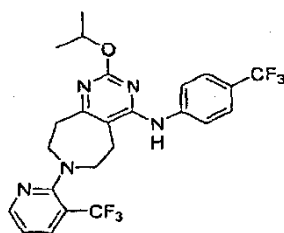
15 Ejemplo 340: 2-(Tetrahidrofurano-3-iloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$, 539,18; m/z hallada, 540,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

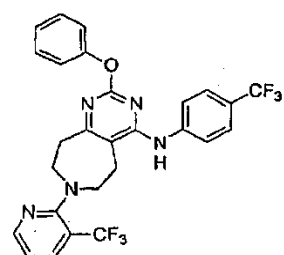
35 Los siguientes Ejemplos 341-343 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 307, sustituyendo los alcoholes apropiados y usando el alcohol apropiado como disolvente.

40 Ejemplo 341: Sal de ácido trifluoroacético de 2-[(1-metiletil)oxil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



50 EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5O$, 511,18; m/z hallada, 512,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

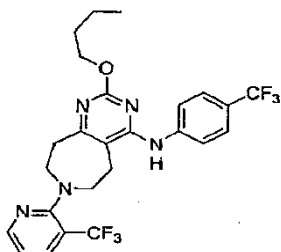
55 Ejemplo 342: Sal de ácido trifluoroacético de 2-(feniloxi)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{21}F_6N_5O$, 545,17; m/z hallada, 546,5 $[M+H]^+$. RMN 1H (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

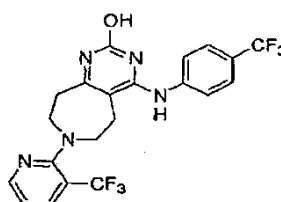
Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H).

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.



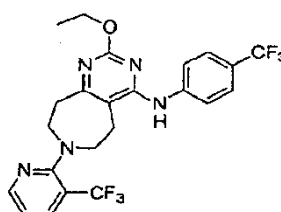
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_5O$, 525,20; m/z hallada, 526,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,40-8,37 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,29 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,97-2,94 (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 de 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.



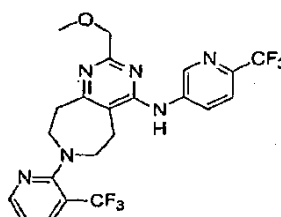
Una disolución de [2-metanosulfonyl-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-trifluorometil-fenil]-amina (Ejemplo 53; 112 mg, 0,21 mmoles) y NaOH (25 mg, 0,63 mmoles) en 1:3 de H_2O /dioxano (4 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se acidificó con TFA (3 gotas) y se purificó directamente usando HPLC preparativa (condiciones como en el Ejemplo 54) dando el compuesto del título (60 mg, 98 %). EM (ESI): masa calcd. para $C_{21}H_{17}F_6N_5O$, 469,13; m/z hallada, 470,5 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 de 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 procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 62. EM (ESI): masa calcd. para $C_{23}H_{21}F_6N_5O$, 497,17; m/z hallada, 498,4 $[M+H]^+$. RMN 1H (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).

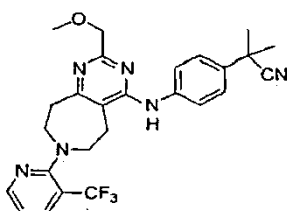
Ejemplo 346: Sal de ácido trifluoroacético de 2-(metiloxi)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descrito para el Ejemplo 39 con modificaciones a la Etapa A del siguiente modo:

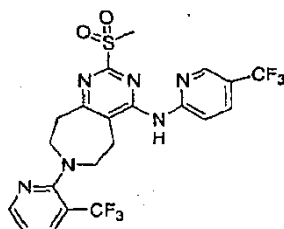
Etapa A. 2-Hidroximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ol. A la disolución de NaOMe (1,9 ml) en MeOH (0,5 ml) se añadió éster etílico del ácido 5-oxo-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-azepano-4-carboxílico (Producto intermedio B; 285 mg, 0,96 mmoles), seguido de 2-cloro-acetamidina (149 mg, 1,16 mmoles). Después de calentar a 100 °C en un microondas durante 15 min, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron directamente usando HPLC preparativa (condiciones como en el Ejemplo 54) dando el compuesto del título (86 mg, 26 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₂H₂₀F₆N₆O, 498,16; m/z hallada, 499,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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 de 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 procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 346, sustituyendo las anilinas apropiadas en la etapa E. EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₂₇F₃N₆O, 496,22; m/z hallada, 497,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (MeOD): 8,45 (dd, J = 47, 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).

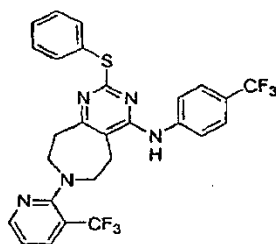
Ejemplo 348: 2-(Metilsulfonil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



El compuesto del título se sintetizó de un modo similar al Ejemplo 53 con modificaciones a la Etapa C en el Ejemplo 52 del siguiente modo:

Etapa C. A una disolución 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 mmoles), 4-trifluorometil-amino-piridina (208 mg, 1,28 mmoles) y NaOtBu (144 mg, 1,5 mmoles) en tolueno (4 ml) en un vial de microondas se añadió una disolución de Pd(OAc)₂ (3,7 mg, 0,016 mmoles) y 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (DCPB) (11,9 mg, 0,034 mmoles) en tolueno (1 ml). La mezcla se lavó con N₂(g) y se calentó en un microondas a 200 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó (FCC) proporcionando el compuesto del título (230 mg, 48 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₁H₁₈F₆N₆O₂S, 532,11; m/z hallada, 533,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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).

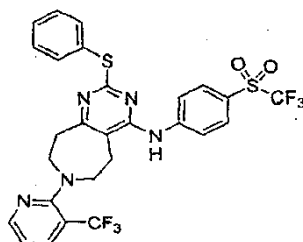
Ejemplo 349: 2-(Fenilsulfanil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



A un vial de reacción de microondas se añadieron [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 mmoles), tiofenol (16 mg, 0,15 mmoles), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 mg, 0,05 mmoles) y DMF (0,4 ml). El vial se tapó, y la mezcla se calentó mediante 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 Phenomenex Gemini 30 mm x 100 mm, gradiente de acetonitrilo en NH₄OH 20 mM acuoso). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (27 mg, 48 %). EM (ESI): masa calcd. para C₂₇H₂₁F₆N₅S, 561,14; m/z hallada, 562 [M+H]⁺.RMN ¹H (CDCl₃): 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 (sa, 1H), 3,66-3,55 (m, 4H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H).

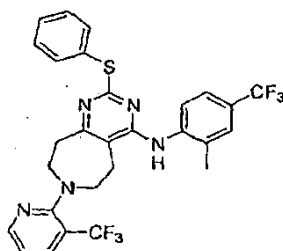
Los Ejemplos 350-352 se sintetizaron de un modo similar al Ejemplo 349 sustituyendo los tioles apropiados.

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.



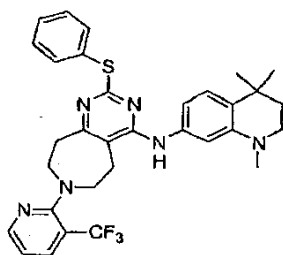
EM (ESI): masa calcd. para C₂₇H₂₁F₆N₅O₂S₂, 625,10; m/z hallada, 626 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 6,81 (sa, 1H), 3,65-3,53 (m, 4H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,00-2,92 (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.



EM (ESI): masa calcd. para C₂₈H₂₃F₆N₅S, 575,16; m/z hallada, 576 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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 (sa, 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).

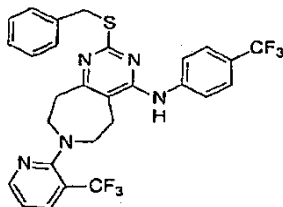
Ejemplo 352: 2-(Fenilsulfanil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(1,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{32}H_{33}F_3N_6S$, 590,24; m/z hallada, 591 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,37 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 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 (sa, 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).

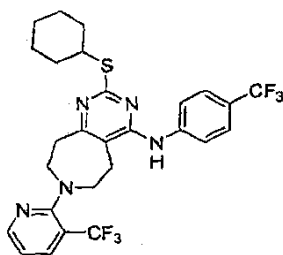
Los Ejemplos 353-375 se sintetizaron de un modo similar al Ejemplo 349 sustituyendo los tioles apropiados y sustituyendo el ácido p-toluenosulfónico con Cs_2CO_3 (4 equivalentes molares).

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.



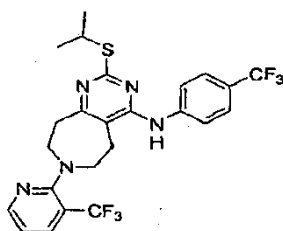
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{23}F_6N_5S$, 575,16; m/z hallada, 576 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,62 (sa, 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.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5S$, 567,19; m/z hallada, 568 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (sa, 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).

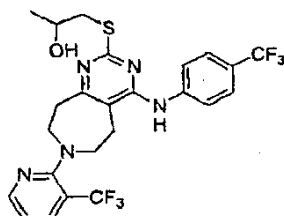
Ejemplo 355: 2-[(1-Metiletil)sulfanil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5S$, 527,16; m/z hallada, 528 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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,

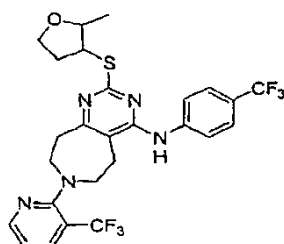
5,1 Hz, 1H), 6,63 (sa, 1H), 3,87 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

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.



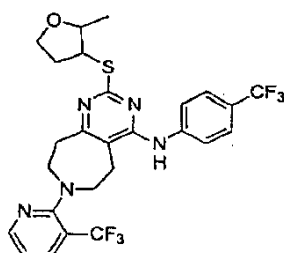
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5OS$, 543,15; m/z hallada, 544 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 6,67 (sa, 1H), 4,24 (sa, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 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.



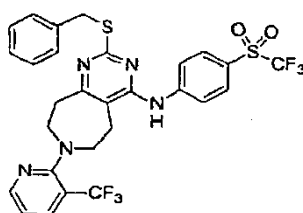
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros. EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5OS$, 569,17; m/z hallada, 570 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,63 (sa, 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.



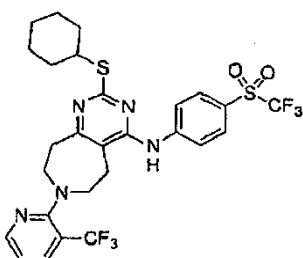
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros. EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{25}F_6N_5OS$, 569,17; m/z hallada, 570 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,63 (sa, 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.



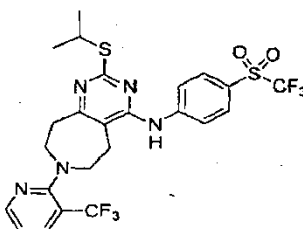
EM (ESI): masa calcd. para $C_{28}H_{23}F_6N_5O_2S_2$, 639,12; m/z hallada, 640 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 3H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 6,86 (sa, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,65-3,55 (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.



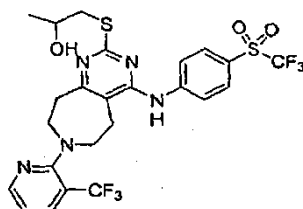
EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5O_2S_2$, 631,15; m/z hallada, 632 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,90-7,84 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 6,88 (sa, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,21-3,15 (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.



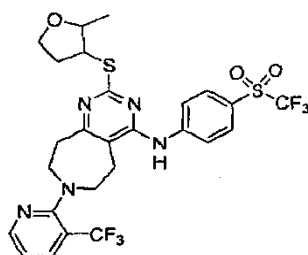
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5O_3S_2$, 591,12; m/z hallada, 592 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,90-7,84 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,90 (sa, 1H), 3,90 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 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.



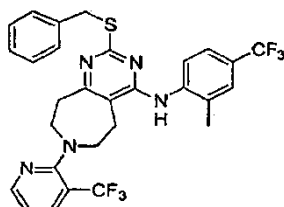
EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5O_3S_2$, 607,11; m/z hallada, 608 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 2H), 4,19 (sa, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,33 (dd, J = 14,6, 3,1 Hz, 1H), 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, 3H).

Ejemplos 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.



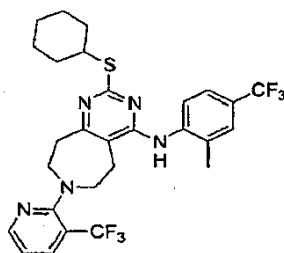
El compuesto del título se preparó usando 2-metiltetrahidrofurano-3-tiol, obtenido como una mezcla de isómeros de Acros Organics (cat. nº 33270 0010). Tras la purificación por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini 5 µm C₁₈ columna, 30 x 100 mm, gradiente de acetonitrilo en NH₄OH 20 mM acuoso), el compuesto del título se aisló como un único diaestereómero de estereoquímica desconocida. HPLC analítica: columna Waters Xterra MS C₁₈ 5 µm, 4,6 x 100 mm, gradiente durante 7 min del 1 al 99 % de acetonitrilo en agua modificada con 0,05 % de TFA, 1,0 ml/min; t_R = 8,07 min. EM (ESI): masa calcd. para C₂₆H₂₅F₆N₅O₃S₂, 633,13; m/z hallada, 634 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 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 (sa, 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.



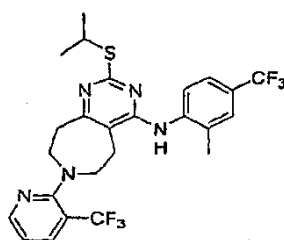
EM (ESI): masa calcd. para C₂₉H₂₅F₆N₅S, 589,17; m/z hallada, 590 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 6,96 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,35 (sa, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,68-3,61 (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.



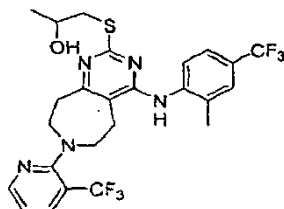
EM (ESI): masa calcd. para C₂₈H₂₉F₆N₅S, 581,20; m/z hallada, 582 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): 8,38 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 6,37 (sa, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 3H), 3,19-3,12 (m, 2H), 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.



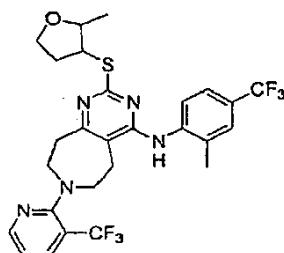
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_5S$, 541,17; m/z hallada, 542 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 6,38 (sa, 1H), 3,74 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 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.



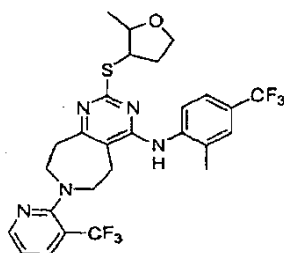
EM (ESI): masa calcd. para $C_{25}H_{25}F_6N_5OS$, 557,17; m/z hallada, 558 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,39 (sa, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,61-3,53 (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.



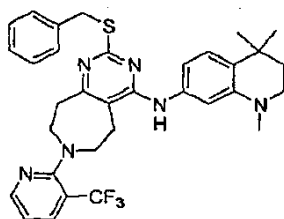
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5OS$, 583,18; m/z hallada, 584 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,37 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 6,97 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (sa, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 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-dideoxi-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.



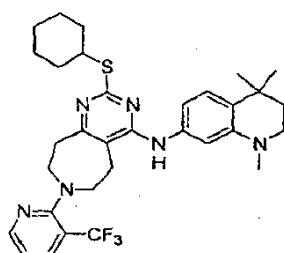
El compuesto del título se aisló como una mezcla de isómeros. EM (ESI): masa calcd. para $C_{27}H_{27}F_6N_5OS$, 583,18; m/z hallada, 584 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,39 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (sa, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 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.



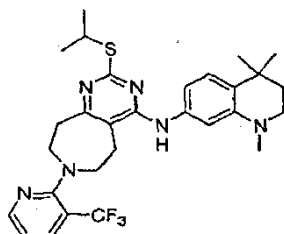
10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{33}H_{35}F_3N_6S$, 604,26; m/z hallada, 605 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,29-7,14 (m, 5H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,4, 4,5 Hz, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 6,37 (sa, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,68-3,54 (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, 6H).

15 Ejemplo 37.1: 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.



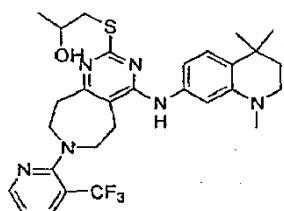
30 EM (ESI): masa calcd. para $C_{32}H_{39}F_3N_6S$, 596,29; m/z hallada, 597 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,33 (sa, 1H), 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).

35 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.



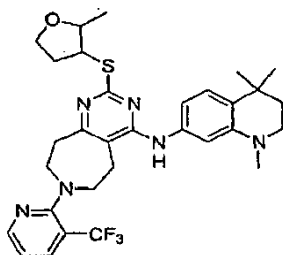
EM (ESI): masa calcd. para $C_{29}H_{35}F_3N_6S$, 556,26; m/z hallada, 557 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,37 (sa, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 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).

50 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.



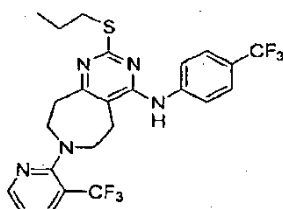
65 EM (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{35}F_3N_6OS$, 572,25; m/z hallada, 573 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,38 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,40 (sa, 1H), 4,33 (sa, 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. EM (ESI): masa calcd. para $C_{31}H_{37}F_3N_6OS$, 598,27; m/z hallada, 599 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (sa, 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).

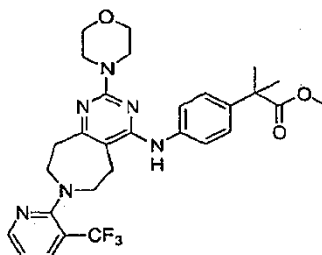
Ejemplo 375: 2-(Propilsulfanil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{24}H_{23}F_6N_5S$, 527,16; m/z hallada, 528 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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 (sa, 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 (sextete, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Los compuestos en los Ejemplos 376-394 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos precedentes.

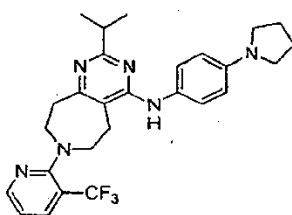
Ejemplo 376: Éster metílico del ácido 2-metil-2-[4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil]-propiónico.



EM: masa calcd. para $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3$, 570,2567; m/z hallada, 571,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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.

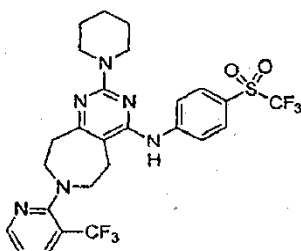
5



10 EM: masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6$, 496,2562; m/z hallada, 497,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15 Ejemplo 378: 2-Piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina.

20

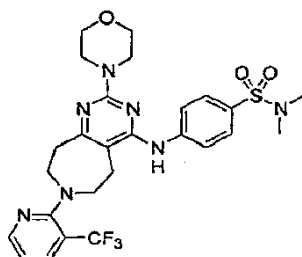


25

30 EM: masa calcd. para $C_{26}H_{26}F_3N_6O_2S$, 600,1742; m/z hallada, 601,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

35 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.

35



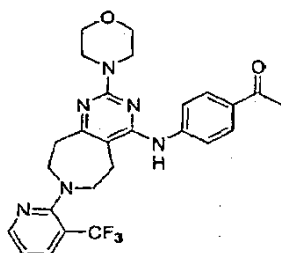
40

45 EM: masa calcd. para $C_{26}H_{30}F_3N_7O_3S$, 577,2083; m/z hallada, 578,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

50 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.

50

55

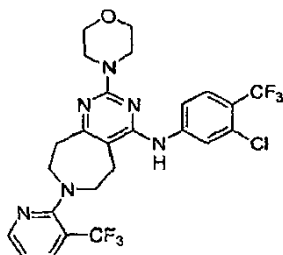


60

65 EM: masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2$, 512,2148; m/z hallada, 513,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

65 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.

5



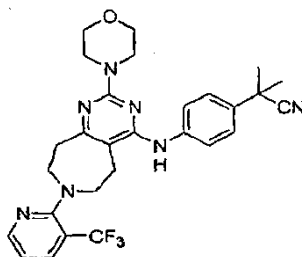
10

EM: masa calcd. para $C_{25}H_{23}ClF_6N_6O$, 572,1526; m/z hallada, 573,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

15

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.

20



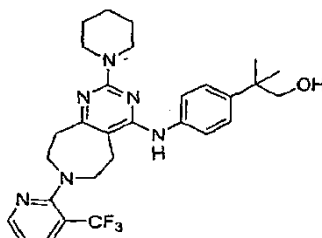
25

EM: masa calcd. para $C_{28}H_{30}F_3N_7O$, 537,2464; m/z hallada, 538,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

30

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.

35



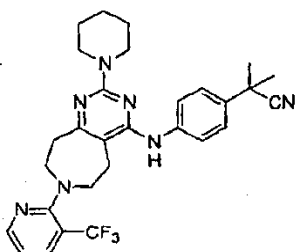
40

EM: masa calcd. para $C_{29}H_{36}F_3N_6O$, 540,2825; m/z hallada, 541,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

45

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.

50



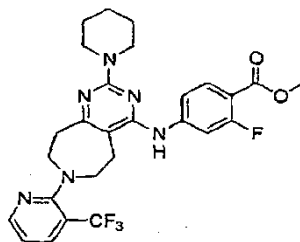
55

60

EM: masa calcd. para $C_{29}H_{32}F_3N_7$, 535,2672; m/z hallada, 536,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

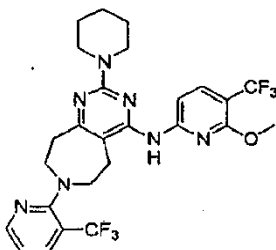
65

Ejemplo 385: 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.



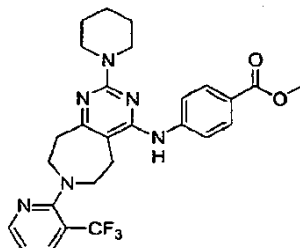
EM: masa calcd. para $C_{27}H_{28}F_4N_6O_2$, 544,221; m/z hallada, 545,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,43-8,37 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 2,1, 14,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,13-3,06 (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.



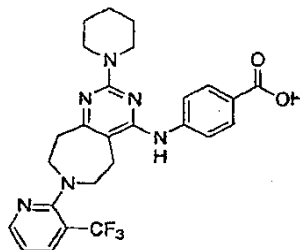
EM: masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_6N_7O$, 567,2181; m/z hallada, 568,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,43-8,39 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 4H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 387: 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.



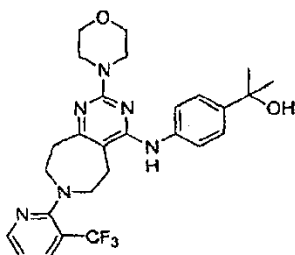
EM: masa calcd. para $C_{27}H_{29}F_3N_6O_2$, 526,2304; m/z hallada, 527,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,39 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 6H).

Ejemplo 388: 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.



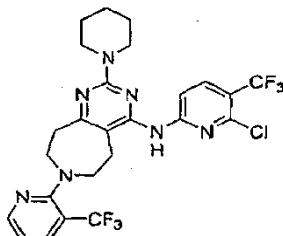
EM: masa calcd. para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2$, 512,2148; m/z hallada, 513,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD) 8,47-8,42 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,07-3,03 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,63-1,55 (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.



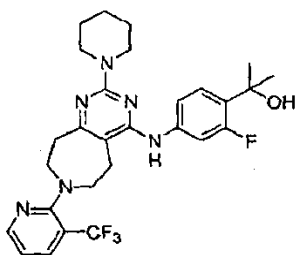
EM: masa calcd. para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$, 528,246; m/z hallada, 529,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,42-8,38 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 8H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 2H), 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.



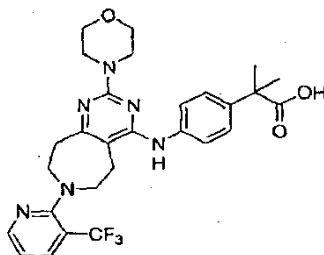
EM: masa calcd. para $C_{25}H_{24}ClF_6N_7$, 571,1686; m/z hallada, 572,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,44-8,39 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 4H), 3,57-3,52 (m, 4H), 3,13-3,09 (m, 2H), 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.



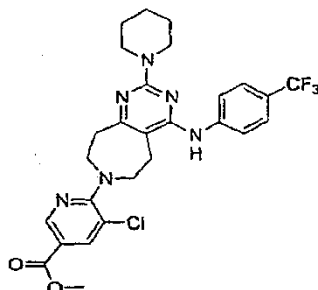
EM: masa calcd. para $C_{28}H_{32}F_4N_6O$, 544,2574; m/z hallada, 545,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,41-8,35 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,2, 14,9$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,62-3,53 (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: 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.



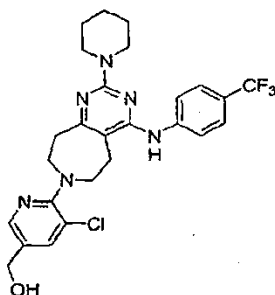
EM: masa calcd. para $C_{28}H_{31}F_3N_6O_3$, 556,241; m/z hallada, 557,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,46-8,42 (m, 1H), 8,02 (dd, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 8H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).

5 Ejemplo 393: Éster metílico del ácido 5-cloro-6-[2-piperidin-1-il-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidropirimido[4,5-d]azepin-7-il]-nicotínico.



20 EM: masa calcd. para $C_{27}H_{28}ClF_3N_6O_2$, 560,1914; m/z hallada, 561,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 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).

25 Ejemplo 394: {5-Cloro-6-[2-piperidin-1-il-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidropirimido[4,5-d]azepin-7-il]-piridin-3-il}-metanol.



40 EM: masa calcd. para $C_{26}H_{28}ClF_3N_6O$, 532,1965; m/z hallada, 533,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($(CD_3)_2CO$): 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 en los Ejemplos 395-518 se preparan usando procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos precedentes.

Ejemplo	Nombre Químico	
5	395	N ² ,N ² -Dimethyl-N ⁶ -[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
	396	2-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-N-methyl-isobutyramide
10	397	[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-amine
	398	(4-Methanesulfonyl-phenyl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
15	399	[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	400	[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl]-amine
20	401	1,1,1-Trifluoro-2-{4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-2-ol
	402	2-{2-Fluoro-4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-2-ol
25	403	2-Methyl-2-{4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-1-ol
	404	[4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
30	405	N ⁶ -[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-N ² -methyl-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
35	406	2-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide

40

45

50

55

60

65

(continuada)

Ejemplo	Nombre Químico
5	407 N ⁶ -[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
	408 [2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-amine
10	409 2-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
	410 (3-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
15	411 1-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester
	412 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amine
20	413 1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid dimethylamide
	414 [4-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
25	415 2-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
	416 N ⁶ -[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
30	417 (6-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	418 [2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine
35	419 [4-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-phenyl]-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
40	420 (4-Bromo-phenyl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	421 (4-Chloro-phenyl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
45	422 (1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	423 [2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-1,4,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-amine
50	424 2-Methyl-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propionitrile
	425 4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid methyl ester
55	426 4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid
	427 N ² -Methyl-N ⁶ -[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
60	428 2-Fluoro-4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid methyl ester
65	

(continuada)

Ejemplo	Nombre Químico
5	429 2-Fluoro-4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid
	430 1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanol
10	431 [4-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	432 N,N-Dimethyl-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
15	433 1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester
	434 (6-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
20	435 1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid
	436 (1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropyl)-methanol
25	437 [4-(1-Dimethylaminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	438 [4-(1-Aminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
30	439 1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid amide
	440 1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methylamide
35	441 N-Methyl-2-{4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
	442 N,N-Dimethyl-2-{4-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
40	443 [4-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	444 [4-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-phenyl]-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
45	445 N ⁶ -[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
	446 N ² -Methyl-N ⁶ -[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
50	447 N ² ,N ² -Dimethyl-N ⁶ -[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethylpyridine-2,6-diamine
	448 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-amine
55	449 [2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amine
	450 [2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-amine
60	
65	

(continuada)

Ejemplo	Nombre Químico
5	451 [4-(Morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	452 [4-(Piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
10	453 N ⁶ -[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-N ² ,N ² -dimethyl-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
	454 N ⁶ -[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
15	455 [4-(1-Methylaminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	456 N ² -Methyl-N ⁶ -[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
20	457 N ² ,N ² -Dimethyl-N ⁶ -[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-3-trifluoromethyl-pyridine-2,6-diamine
	458 1,1,1-Trifluoro-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-2-ol
25	459 [4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	460 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(5-trifluoromethyl-pyrazin-2-yl)-amine
30	461 (6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	462 2-{2-Fluoro-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-2-ol
35	463 2-Fluoro-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid
	464 2-Fluoro-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid methyl ester
40	465 (3-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	466 2-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
45	467 N-Methyl-2-{4-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}isobutyramide
	468 N,N-Dimethyl-2-{4-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
50	469 2-{2-Fluoro-4-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-2-ol
	470 2-Fluoro-4-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid
55	471 2-Fluoro-4-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-benzoic acid methyl ester
	472 2-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-N,N-dimethyl-isobutyramide
60	
65	

ES 2 474 152 T3

(continuada)

Ejemplo	Nombre Químico
5	473 N-Methyl-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-isobutyramide
	474 (6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
10	475 (4-Bromo-phenyl)-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	476 [2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine
15	477 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine
	478 [2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(5-trifluoromethyl-pyrazin-2-yl)-amine
20	479 1-(4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid methylamide
	480 1-{4-[2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanol
25	481 1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid amide
	482 (4-Bromo-phenyl)-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
30	483 (4-Methanesulfonyl-phenyl)-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	484 (1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropyl)-methanol
35	485 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-amine
	486 [4-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
40	487 [4-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-phenyl]-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	488 [4-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-phenyl]-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
45	489 2-Methyl-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-propan-1-ol
50	490 1-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid
	491 [4-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
55	492 1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methylamide
	493 [4-(1-Methylaminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
60	494 [4-(1-Aminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
65	

ES 2 474 152 T3

(continuada)

Ejemplo	Nombre Químico
5	495 [4-(1-Aminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
	496 [4-(1-Dimethylaminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
10	497 1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid dimethylamide
	498 1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid amide
15	499 1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester
	500 1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid
20	501 [2-Morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amine
	502 (1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropyl)-methanol
25	503 1-{4-[2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanol
	504 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(1,4,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinol in-7-yl)-amine
30	505 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-amine
	506 [2-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-amine
35	507 [4-(1-Aminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
40	508 [2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-[4-(1-methylaminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-amine
	509 [4-(1-Dimethylaminomethyl-cyclopropyl)-phenyl]-[2-isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
45	510 1-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid dimethylamide
	511 1-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid amide
50	512 (1-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropyl)-methanol
	513 1-{4-[2-Isopropyl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanol
55	514 1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester
60	515 [4-(Morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-[2-morpholin-4-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl]-amine
65	516 1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid

(continuada)

Ejemplo	Nombre Químico
517	1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid methylamide
518	1-{4-[2-Piperidin-1-yl-7-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-ylamino]-phenyl}-cyclopropanecarboxylic acid dimethylamide

Prueba biológica:Ensayo funcional: Bloque de influjo de Ca²⁺ inducido por capsaicina

A. Ensayo humano

Células HEK293 se transfectaron con TRPV1 humano clonado en pcDNA3.1zeo(+) usando el kit de transfección basado en lípidos no liposómicos Effectene (Qiagen) (hTRPV1/HEK293). Células hTRPV1/HEK293 se cultivaron rutinariamente como monocapas bajo selección en zeocina (200 µg/ml; Invitrogen) en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Gibco BRL) complementado con 10 % de suero bovino fetal, y penicilina/estreptomina (50 unidades/ml) en 5 % de CO₂ a 37 °C. Las células se sometieron frecuentemente a pases, cada 3-5 días, para evitar el crecimiento en exceso, agotamiento de componentes del medio esencial o exposición a medio ácido. Las células se sometieron a pases usando un breve lavado en 0,05 % de tripsina con EDTA 1 mM, seguido de disociación en solución salina tamponada con fosfato sin divalente (Hyclone n° SH30028.02). Las células disociadas se sembraron sobre placas de 96 pocillos de paredes negras recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat; Becton Dickinson n° 354640) a aproximadamente 40.000 células por pocillo y se cultivaron durante aproximadamente 1 día en medio de cultivo a casi confluencia. El tampón de ensayo estuvo compuesto por NaCl 130 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 2 mM, HEPES 10 mM, glucosa 5 mM y CaCl₂ tanto 2 mM como 20 µM. El día del experimento, el medio de cultivo se sustituyó con tampón de ensayo de calcio 2 mM usando un lavador de placas automatizado (ELx405; Biotek, VT). Las células se incubaron en 100 µl/pocillo de Fluo-3/AM (2 µM; TEFLabs n° 0116) con Pluronic F127 (100 µg/ml; Sigma n° P2443) durante 1 h a ta en la oscuridad. Después de cargar las células, la disolución de colorante se sustituyó con 50 µl/pocillo de tampón de ensayo de calcio 20 µM usando el lavador de placas ELx405. Los compuestos de prueba (50 µl/pocillo) se añadieron a la placa y se incubaron durante 30 min. Los niveles de Ca²⁺ intracelular se ensayaron posteriormente usando un lector de placas de obtención de imágenes fluorométricas (instrumento FLIPR™, Molecular Devices, CA) para monitorizar simultáneamente la fluorescencia de Fluo-3 en todos los pocillos ($\lambda_{excitación} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{emisión} = 540 \text{ nm}$) durante la exposición a agonista (capsaicina). Se determinaron los valores de IC₅₀. Las células se expusieron a capsaicina 150 nM y los recuentos de fluorescencia se capturaron tras la adición de agonista a una tasa de muestreo de 0,33 Hz. El contenido de los pocillos se mezcló 3 veces (40 µl de volumen de mezcla) inmediatamente después de hacerse las adiciones. La dependencia de la concentración del bloque se determinó exponiendo cada pocillo de células en filas por duplicado de una placa de 96 pocillos a una dilución sucesiva de compuesto de prueba. Las series de concentración normalmente empezaron a 10 µM con una disminución en serie de tres en la concentración. La magnitud de la respuesta de capsaicina se determinó midiendo el cambio en la fluorescencia de fluo3 antes y 100 segundos después de la adición del agonista. Los datos se analizaron usando un programa de regresión no lineal (Origin; OriginLab, MA). Los resultados para los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 1. Los valores de IC₅₀ mostrados están el intervalo (medio) de los resultados obtenidos.

B. Ensayo en rata

El ensayo se realizó como se ha descrito anteriormente, usando células HEK293 transfectadas con TRPV1 de rata (rTRPV1/HEK293). Estas células tuvieron un marcador de selección de genética y se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Gibco BRL) complementado con 10 % de suero bovino fetal, penicilina/estreptomina (50 unidades/ml) y 500 µg/ml de genética en 5 % de CO₂ a 37 °C. Los resultados para los compuestos probados en este ensayo también se presentan en la Tabla 1. Los valores de IC₅₀ mostrados son el promedio (media) de los resultados obtenidos. Si la actividad se muestra como superior a (>) un valor particular, el valor es el límite de solubilidad del compuesto en el medio de ensayo.

Tabla 1

Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata(µM)	Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de 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

ES 2 474 152 T3

(continuada)

Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata(µM)		Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata (µM)
	2A	0.075		558	0.14	0.15
5	3	0.019		56B	0.024	0.064
	4	0.20		57B	3.3	5.5
	5	0.060		58B	0.34	1.5
10	5A	0.042		59B	0.073	0.38
	6	0.0059		60B	0.031	0.14
	7	0.018		61B	0.11	0.23
15	8	0.018		62	0.037	0.053
	9	0.078		63B	0.44	2.5
	9A	0.051		64	>6.7	>6.7
20	10	0.63		65B	0.030	0.65
	11	0.20		66B	0.42	0.93
	12	0.53		67B	0.090	0.034
25	13	0.46		68B	3.6	3.2
	14	0.010		69	0.37	0.50
	15	0.082		70B	>20	4.4
30	16	0.041		71B	>20	>20
	17	0.081	NT	72B	0.064	0.18
	18	>6.7	>6.7	73B	>20	6.7
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	33	1.1	0.11	89	>6.7	>6.7
	34	1.5	0.36	90B	NT	>6.7
	35	1.5	2.4	91B	NT	0.24
65	36	0.17	0.37	92B	0.16	0.27

ES 2 474 152 T3

(continuada)

Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata(µM)		Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata (µM)
	0.41	0.15		93B	0.0089	0.037
5	1.1	1.4		94B	0.086	0.19
	0.0060	0.018		95B	0.062	0.082
	0.0095	0.023		96	0.28	0.34
10	0.0037	0.056		97	0.55	0.49
	0.0053	0.019		98	>6.7	>6.7
	0.038	0.049		99B	3.3	7.2
15	0.018	0.049		100	0.022	0.031
	0.061	0.39		101B	>2.2	0.99
	0.12	0.25		102	0.046	0.17
20	0.042	0.090		103	0.37	0.34
	0.20	0.38		104	0.47	0.32
	0.0068	0.023		105	14	>20
25	0.018	0.074		106	0.0054	0.062
	0.027	0.24		107	>20	>20
	0.18	0.91		108	1.9	0.94
30	0.93	1.2		109	0.45	0.58
	>6.67	3.79		255	4.29	0.70
35	>20	7.03		256	>6.67	>6.67
	>20	13.49		257	0.04	0.02
	0.65	0.50		258	0.02	NT
40	1.09	1.22		259	0.03	0.09
	>20	12.05		260	0.02	0.05
	>20	>20		261	0.15	0.34
45	1.96	0.19		262	0.56	1.64
	1.02	0.99		263	1.13	1.46
	0.63	0.57		264	0.43	1.30
50	0.52	0.61		265	0.20	0.39
	2.06	1.19		266	0.12	0.45
	>20	19.20		267	2.48	1.87
55	0.13	0.15		268	0.05	0.15
	0.58	0.23		269	0.13	0.18
	>20	>20		270	0.38	0.83
60	>6.67	NT		271	0.18	0.84
	>6.67	NT		272	0.04	0.20
	0.47	NT		273	0.57	0.68
65	>6.67	NT		274	0.04	0.26

ES 2 474 152 T3

(continuada)

Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata(µM)		Ex.	IC ₅₀ Humana (µM)	IC ₅₀ de Rata (µM)		
	135	0.07	NT		275	0.17	0.19	
5		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
10		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
15		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
20		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
25		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
30		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
35		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
40		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
45		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
50		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
55		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
60		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
65		172	0.06	0.13		312	0.22	0.45

ES 2 474 152 T3

(continuada)

	Ex.	IC₅₀ Humana (μM)	IC₅₀ de Rata(μM)		Ex.	IC₅₀ Humana (μM)	IC₅₀ de Rata (μM)
	173	0.15	0.21		313	0.83	0.56
5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	210	0.90	NT		350	0.06	0.03

ES 2 474 152 T3

(continuada)

Ex.	IC ₅₀ Humana (μM)	IC ₅₀ de Rata(μM)	Ex.	IC ₅₀ Humana (μM)	IC ₅₀ de Rata (μM)	
	211	>20	11.40	351	>6.67	0.75
5	212	0.09	0.22	352	1.01	>6.67
	213	0.15	0.11	353	0.01	0.24
	214	0.01	0.01	354	0.01	0.25
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	248	0.25	0.53	388	NT	NT

(continuada)

Ex.	IC ₅₀ Humana (μM)	IC ₅₀ de Rata(μM)		Ex.	IC ₅₀ Humana (μM)	IC ₅₀ de Rata (μM)	
5	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
10	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
15	NT = no probada						

Aunque la invención se ha ilustrado por referencia a realizaciones a modo de ejemplo y preferidas, se entenderá que está previsto que la invención no se limite a la anterior descripción detallada, sino que se defina por las reivindicaciones adjuntas como se interpreta apropiadamente bajo los principios de la ley de patentes.

25

30

35

40

45

50

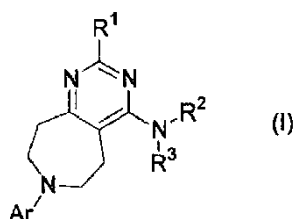
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

10

15 en la que:

18 R^1 es -H; $-NR^aR^b$; -OH; un grupo -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-alquil C_1 -(cicloalquilo monocíclico saturado), -O-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -O-fenilo, -O-bencilo, -S-
20 alquilo C_{1-6} , -S-(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-alquil C_1 -(cicloalquilo monocíclico saturado), -S-(heterocicloalquilo monocíclico saturado), -S-fenilo, -S-bencilo o $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con uno o dos restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes -alquilo C_{1-6} , -OH,
-O-alquilo C_{1-4} , $-NR^eR^f$ y halo; o un grupo fenilo, cicloalquilo monocíclico o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C_{1-6} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , $-NR^eR^f$ o halo;

25

en la que R^a y R^b son cada uno independientemente -H; -alquilo C_{1-6} ; un grupo alquilo $-C_{2-3}$ sustituido con un sustituyente -OH, -O-alquilo C_{1-4} , $-NR^cR^d$ o halo; o un grupo cicloalquilo monocíclico saturado, -alquil C_1 -(cicloalquilo monocíclico saturado), heterocicloalquilo monocíclico saturado, -alquil C_1 -(heterocicloalquilo monocíclico saturado), fenilo, bencilo o -alquil C_1 -(heteroarilo monocíclico) sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes -alquilo C_{1-6} , -OH, -O-
alquilo C_{1-4} , $-NR^pR^q$ y halo; o

30 R^a y R^b , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado o heterocicloalquilo bicíclico de puente sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes -alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-4} -OH, -alquil C_{1-2} -O-alquilo C_{1-2} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , $-NR^pR^q$, halógeno, $-CO_2H$ y bencilo;

35

en la que R^c y R^d son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; o R^c y R^d , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

en la que R^p y R^q son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; o R^p y R^q , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

en la que R^e y R^f son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; o R^e y R^f , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

40 R^2 es -H o -alquilo C_{1-6} ;

R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo o tetrahydroisoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g ;

45 en la que cada sustituyente R^g es -alquilo C_{1-6} ; -alquil C_{1-4} -OH sin sustituir o sustituido con $-CF_3$; cicloalquilo monocíclico saturado; -OH; -O-alquilo C_{1-6} ; fenoxi; -CN; $-NO_2$; $-N(R^h)R^i$; -alquil C_{1-4} - $N(R^h)R^i$; $-C(O)N(R^h)R^i$; $-N(R^h)C(O)R^j$; $-N(R^h)SO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-C(O)$ alquilo C_{1-6} ; $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} ; $-SO_2CF_3$; $-SO_2N(R^h)R^i$; $-SCF_3$; halo; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CO_2H$; $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-C(R^l)(R^x)$ -CN; $-C(R^l)(R^x)$ -OH; $-C(R^l)(R^x)$ - CO_2 -alquilo C_{1-6} ; $-C(R^l)(R^x)$ - CO_2H ; $-C(R^l)(R^x)$ - $C(O)N(R^h)R^i$; fenilo; o heteroarilo monocíclico; o dos sustituyentes R^g adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C_{1-2} -O-;

50 en la que R^h y R^i son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; o R^h y R^i (cuando ambos están presentes), tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado;

R^l es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} o $-CF_3$;

55 R^x es -H o -alquilo C_{1-6} ; o R^l y R^x , tomados conjuntamente con el carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo monocíclico;

y Ar es un grupo fenilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^k ;

60 en la que cada sustituyente R^k es independientemente -alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-2} -OH, -OH, -O-alquilo 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 C_{1-6} , $-N(R^l)SO_2CF_3$, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo 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 C_{1-6} ; o dos sustituyentes R^k adyacentes tomados conjuntamente forman -O-alquilo C_{1-2} -O-;

65 en la que R^l y R^m son cada uno independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo monocíclico saturado o $-CF_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que el fármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más residuos de

- aminoácidos, covalentemente unidos a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I); o
 un compuesto producido derivatizando en un grupo carboxilo libre de una estructura de fórmula (I) como una amida o un éster de alquilo; o
 5 un compuesto preparado derivatizando uno o más grupos hidroxilo libre de un compuesto de fórmula (I) usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos; o
 un compuesto que lleva un derivado de carbamato de un grupo hidroxilo o amino de un compuesto de fórmula (I); o
 10 un compuesto que lleva un derivado de carbonato, éster de sulfonato o éster de sulfato de un grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (I); o
 un compuesto preparado por derivatización de grupos hidroxilo de un compuesto de fórmula (I) como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etilílicos, en el que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o en el que el grupo acilo es un éster de aminoácido; o
 15 un compuesto preparado por derivatización de las aminas libres de un compuesto de fórmula (I) como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas.
2. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^1 es $-NR^aR^b$.
 20
3. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con un sustituyente -OH, -O-alquilo C_{1-4} , $-NR^eR^f$ o halo.
4. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido con un sustituyente metilo.
 25
5. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 2, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente -H; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente -O-alquilo C_{1-4} o $-NR^eR^f$; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, fenilo o furanilmetilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente metilo o metoxi.
 30
6. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, definido en la reivindicación 2, en el que R^a y R^b , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2]tiazinan-2-ilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo o 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C_{1-6} , hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, flúor, -OH o $-CO_2H$.
 35
7. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 2, en el que R^c y R^d son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.
 40
8. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 2, en el que R^c y R^d , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo.
 45
9. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 2, en el que R^p y R^q son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.
 50
10. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 2, en el que R^e y R^f son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.
 55
11. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^2 es -H.
12. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .
 60
13. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo cicloalquilo monocíclico, piridilmetilo, benzotiadiazolilo, tetrahidroquinolinilo o tetrahidroisoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g .
 65

- 5 14. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 .
15. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo piridilo, tiazolilo o piridazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 .
- 10 16. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 .
- 15 17. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo bencilo o fenetilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 .
- 20 18. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que cada sustituyente R^9 es independientemente metilo, isopropilo, terc-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^9 adyacentes tomados conjuntamente forman $-O$ -alquilo $C_{1-2}-O$ -.
- 25 19. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que cada sustituyente R^9 es independientemente metilo, isopropilo, terc-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 $-SO_2CF_3$.
- 30 20. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 2, en el que R^3 es fenilo o piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 , y cada sustituyente R^9 es independientemente metilo, isopropilo, terc-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 $-SO_2CF_3$.
- 35 21. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^h y R^l son cada uno independientemente $-H$, metilo o etilo.
- 40 22. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en el que R^h y R^l , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.
- 45 23. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^j es $-H$, metilo o $-CF_3$.
- 50 24. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^x es $-H$ o metilo.
- 55 25. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$ o $-N(R^1)R^m$.
- 60 26. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$.
- 65 27. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sustituido sobre un átomo del anillo de carbono en una posición orto con respecto al punto de unión con un sustituyente R^k .
28. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que Ar es 2-piridilo, sustituido con uno o dos sustituyentes R^k independientemente seleccionados 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.
29. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en el que R^l y R^m son cada uno independientemente $-H$, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$ o ciclopropilo.
30. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en

la reivindicación 2, en el que Ar es 2-piridilo, sustituido con uno o dos sustituyentes R^k independientemente seleccionados 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.

5 31. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 20, en el que Ar es 2-piridilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k independientemente seleccionados 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.

10 32. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 20, en el que Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$ o $-N(R^l)R^m$.

33. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en el que:

15 R^1 es $-H$; $-NR^aR^b$; un grupo $-alquilo$ C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} o $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con un sustituyente $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^eR^f$ o halo; o un grupo cicloalquilo monocíclico sin sustituir o sustituido con un sustituyente $-alquilo$ C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^eR^f$ o halo;

20 en la que R^a y R^b cada uno independientemente es $-H$; $-alquilo$ C_{1-6} ; un grupo alquilo $-C_{2-3}$ sustituido con un sustituyente $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^cR^d$ o halo; o un grupo cicloalquilo monocíclico saturado, $-alquil$ C_1 - (cicloalquilo monocíclico saturado), heterocicloalquilo monocíclico saturado, $-alquil$ C_1 - (heterocicloalquilo monocíclico saturado), fenilo o bencilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en sustituyentes $-alquilo$ C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^pR^q$ y halo; o R^a y R^b , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo heterocicloalquilo monocíclico saturado sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que

25 consiste en sustituyentes $-alquilo$ C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^pR^q$, halógeno, $-CO_2H$ y bencilo; en la que R^c y R^d son cada uno independientemente $-H$ o $-alquilo$ C_{1-6} ; o R^c y R^d , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

30 en la que R^p y R^q son cada uno independientemente $-H$ o $-alquilo$ C_{1-6} ; o R^p y R^q , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

en la que R^e y R^f son cada uno independientemente $-H$ o $-alquilo$ C_{1-6} ; o R^e y R^f , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un heterocicloalquilo monocíclico saturado;

R^2 es $-H$ o $-alquilo$ C_{1-6} ;

35 R^3 es un grupo fenilo, bencilo, fenetilo, indanilo, tiazolilo, tiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^g ;

en la que cada sustituyente R^g es $-alquilo$ C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , fenoxi, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^h)R^i$, $-C(O)N(R^h)R^i$, $-N(R^h)C(O)R^j$, $-N(R^h)SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^h)R^i$, $-SCF_3$, halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(R^l)_2$ -CN o $-C(R^l)_2$ -OH; o

40 dos sustituyentes R^g adyacentes tomados conjuntamente forman $-O$ -alquilo C_{1-2} -O-;

en la que R^h y R^i son cada uno independientemente $-H$ o $-alquilo$ C_{1-6} ;

en la que cada R^l es independientemente $-H$ o $-alquilo$ C_{1-6} ;

y

45 Ar es un grupo fenilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^k ;

en la que cada sustituyente R^k es independientemente $-alquilo$ C_{1-6} , $-OH$, $-O$ -alquilo 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 C_{1-6} , $-N(R^l)SO_2CF_3$, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo 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 C_{1-6} ;

o

50 dos sustituyentes R^k adyacentes tomados conjuntamente forman $-O$ -alquilo C_{1-2} -O-;

en la que R^l y R^m son cada uno independientemente $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} o $-CF_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de tal compuesto;

en el que el profármaco farmacéuticamente aceptable es

55 un compuesto que tiene un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, covalentemente unidos a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I); o

un compuesto producido derivatizando en un grupo carboxilo libre de una estructura de fórmula (I) como una amida o un éster alquílico; o

60 un compuesto preparado derivatizando uno o más grupos hidroxilo libres de un compuesto de fórmula (I) usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos; o

un compuesto que lleva un derivado de carbamato de un grupo hidroxilo o amino de un compuesto de fórmula (I); o

65 un compuesto que lleva un derivado de carbonato, éster de sulfonato o éster de sulfato de un grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (I); o

un compuesto preparado por derivatización de grupos hidroxilo de un compuesto de fórmula (I) como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etílicos, en el que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o en el que el grupo acilo es un éster

de aminoácido; o

un compuesto preparado por derivatización de aminas libres de un compuesto de fórmula (I) como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas.

- 5 34. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^1 es $-NR^aR^b$.
- 10 35. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^1 es un grupo -alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido con un sustituyente -OH, -O-alquilo C_{1-6} , $-NR^eR^f$ o halo.
- 15 36. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente -H; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente -O-alquilo C_{1-4} o $-NR^cR^d$; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -tiomorfolin-4-ilo o fenilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-4} o halo.
- 20 37. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 34, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente -H; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo; un grupo etilo o propilo sustituido con un sustituyente -O-alquilo C_{1-4} o $-NR^cR^d$; o un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, aziridinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -tiomorfolin-4-ilo o fenilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-4} o halo.
- 25 38. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^a y R^b son cada uno independientemente -H, metilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-piperidin-1-il-etilo o 2-dimetilamino-etilo.
- 30 39. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^a y R^b , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman un grupo aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, piperazinilo, oxo-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo- $1\lambda^6$ -[1,2]tiazinan-2-ilo o azepanilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente -alquilo C_{1-6} , -OH o $-CO_2H$.
- 35 40. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^c y R^d son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.
- 40 41. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^c y R^d , tomados conjuntamente con su nitrógeno de unión, forman piperidinilo.
- 45 42. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^p y R^q son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.
43. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^e y R^f son cada uno independientemente -H, metilo o etilo.
- 50 44. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^2 es -H o metilo.
45. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 44, en el que R^2 es -H.
- 55 46. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .
- 60 47. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .
- 65 48. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^3 es un grupo un piridilo, tiazolilo o piridazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^g .

49. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 .
- 5 50. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^3 es un grupo bencilo o fenetilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 .
- 10 51. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que cada sustituyente R^9 es independientemente isopropilo, terc-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^9 adyacentes tomados conjuntamente forman $-O$ -alquilo $C_{1-2}-O$ -.
- 15 52. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que cada sustituyente R^9 es independientemente isopropilo, terc-butilo, $-CF_3$, cloro, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-OH$ o $-SO_2CF_3$.
- 20 53. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^h y R^i son cada uno independientemente $-H$, metilo o etilo.
54. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^l es $-H$, metilo o etilo.
- 25 55. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$ o $-N(R^l)R^m$.
56. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sustituido en un átomo del anillo de carbono en una posición orto con respecto al punto de unión con un sustituyente R^k .
- 30 57. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 33, en el que R^l y R^m son cada uno independientemente $-H$, metilo, etilo o $-CF_3$.
- 35 58. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 33, en el que: R^1 es $-H$, $-NR^aR^b$, $-alquilo C_{1-6}$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-CH_2-O$ -alquilo C_{1-4} o $-CH_2-NR^eR^f$; R^2 es $-H$; R^3 es un grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 ; y Ar es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .
- 40 59. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 33, en el que: R^1 es $-H$, $-NR^aR^b$, $-alquilo C_{1-6}$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-CH_2-O$ -alquilo C_{1-4} o $-CH_2-NR^eR^f$; R^2 es $-H$; R^3 es un grupo bencilo o fenetilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 ; y Ar es 2-piridilo sustituido con $-CF_3$, $-NO_2$ o $-N(R^l)R^m$.
- 45 60. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 33, en el que: R^1 es $-alquilo C_{1-6}$; R^2 es $-H$; R^3 es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 ; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .
- 50 61. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 33, en el que: R^1 es $-NR^aR^b$; R^2 es $-H$; R^3 es un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 , en el que cada sustituyente R^9 es $-alquilo C_{1-6}$, $-OH$, $-O$ -alquilo 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 C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2N(R^h)R^i$, $-SCF_3$, halógeno, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(R^j)_2-CN$ o $-C(R^j)_2-OH$, o dos sustituyentes R^9 adyacentes tomados conjuntamente forman $-O$ -alquilo $C_{1-2}-O$ -; y Ar es un grupo fenilo, piridilo, pirimidinilo o heteroarilo bicíclico condensado sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .
- 55 62. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 33, en el que: R^1 es $-NR^aR^b$; R^2 es $-H$; R^3 es un fenilo, grupo bencilo, fenetilo, indanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o isoquinolinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^9 ; y Ar es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^k .
- 60 63. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 65 (4-terc-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-terc-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-terc-Butil-fenil)-[2-fenil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- 5 [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-terc-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;
- 10 [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;
- 15 (4-terc-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;
- 20 [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;
- 25 [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;
- 30 [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;
- 35 (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-terc-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-terc-Butil-fenil)-[7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- (4-terc-Butil-fenil)-[2-isopropil-7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- 40 [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-terc-Butil-fenil)-[7-ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- 45 (4-terc-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;
- 50 [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-terc-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;
- 55 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;
- 60 (4-terc-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-terc-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;
- 65 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;
- 5 N²-Fenil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- N²-Ciclopropil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 10 [2-Azetidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina;
- Ácido 1-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-4-carboxílico;
- N²-(2-Piperidin-1-il-etil)-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 15 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;
- 20 N²-(Tetrahidro-piran-4-il)-N⁴-(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;
- N⁴-(3,4-Dicloro-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 25 N⁴-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 2-{4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-2-metil-propionitrilo;
- (4-terc-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;
- 30 (4-terc-Butil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- N⁴-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- [2-Metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina;
- 35 N⁴-Bencil-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-bencenosulfonamida;
- N²,N²-Dimetil-N⁴-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 40 N⁴-(3,4-Dicloro-bencil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- [2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina;
- [2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina;
- 45 [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;
- 50 4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo;
- N⁴-(4-Dimetilamino-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- (3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- 55 N⁴-(4-Metoxi-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- N⁴-Indan-2-il-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- [7-((5-Amino-3-metil-piridin-2-il)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina;
- 60 [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;
- 65 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;
 5 N²-(2-Metoxi-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 (S)-1-[4-(4-Trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-3-ol;
 10 N²-Ciclopropilmetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 1-{4-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanaona;
 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;
 15 [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;
 20 [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;
 25 [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;
 30 [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;
 35 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
 40 N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
64. 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;
 50 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;
 55 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;
 60 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;
 65 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;
5 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;
10 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;
15 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;
20 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-
25 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 de 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;
30 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-
35 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;
40 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-
45 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-(Metiletil)-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-
50 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)benzenosulfonamida;
55 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-
60 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)benzenosulfonamida;
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;
65 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-tetrahydroquinolin-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-tetrahydroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 5 N-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-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-tetrahydroquinolin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 10 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;
 15 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;
 20 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;
 25 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;
 30 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]-8,7,8,9-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;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 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;
 55 [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;
 60 [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;
 65 2-Azepan-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;

- N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-Metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 N-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2-(metilsulfonil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-8,7,8,9-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;
- 30 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;
- 35 2-((1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-[2-(Metiloxi)etil]-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-[3-(Metiloxi)piperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 40 2-(((2S)-2-((Metiloxi)metil)pirrolidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-(Furan-2-ilmetil)-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 45 2-Azetidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²,N²-Dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 50 N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-((4-Metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 55 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;
- 60 2-Azepan-1-il-N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 65 N⁴-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-Metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

- pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 5 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;
 10 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-
 15 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;
 20 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-
 25 d]azepin-4-amina;
 2-((3,3-Difluoroazetid-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;
 30 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-
 35 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-Dioxidotiomorfolin-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;
 40 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-
 45 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;
 50 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-ol]azepin-4-
 amina;
 N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N⁴-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-Azepan-1-il-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 55 amina;
 N-[(3,4-Diclorofenil)metil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-4-amina;
 N⁴-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 60 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-
 65 il)pirrolidin-2-il]metanol;
 [(2R)-1-(4-[4-(Trifluorometil)fenil]amino)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-

- il)pirrolidin-2-il]metanol;
 [(2S)-1-(7-[3-(Trifluorometil)piridin-2-il]-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)pirrolidin-2-il]metanol;
 N²-[(3R)-Tetrahidrofurano-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N²-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-(Tetrahidro-furan-3-il)-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-Metil-N²-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-Ciclohexil-N²-metil-N⁴-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-((7-Azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-[2-(1-Metiletil)pirrolidin-1-il]-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-(Ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 [4-((4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)morfolin-2-il]metanol;
 N²-Metil-N²-(1-metiletil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 [4-((4-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]amino]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)morfolin-2-il]metanol;
 2-[2-(1-Metiletil)pirrolidin-1-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-Ciclohexil-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-(((2S o 2R)-2-Metilpiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 2-(((2S o 2R)-2-Metilpiperidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-(2-Metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-(3-Metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-(4-Metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N-[2-[2-(1-Metiletil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-il]metanosulfonamida;
 2-((1-Metiletil)-7-[3-(metilsulfonil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 7-[3-(Metilsulfonil)piridin-2-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 7-((3-Aminopiridin-2-il)-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 7-((5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(1-metiletil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 Ácido 5-cloro-6-[2-(1-metiletil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]aminol-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridina-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)piridina-3-carbonitrilo;
 2-((4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il)piridina-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;
 5 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;
 10 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;
 15 [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;
 20 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;
 25 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;
 30 N-[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-(tetrahidrofurano-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-il-sulfonil)fenil]-2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 35 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;
 40 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;
 45 2-(((1-Ciclohexiletil)oxi)-N-[4-(pirrolidin-1-il-sulfonil)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;
 50 N-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofurano-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;
 55 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;
 60 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;
 65 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-((Tetrahidrofurano-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;
5 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;
10 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;
15 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;
20 2-((Tetrahidrofurano-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;
25 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;
30 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;
35 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;
40 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;
45 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;
50 [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;
55 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;
60 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-trifluorometil-sulfonil-fenil)-amina;
65 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;
 5 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;
 10 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;
 15 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; 1;
 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;
 20 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;
 25 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;
 30 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]jetanona;
 (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;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 (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;
 55 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;
 60 N²,N²-Dimetil-N⁶-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-amina;
 65 (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;
- 5 [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;
- 10 2-Metil-2-{4-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-1-ol;
- [4-((2-Amino-1,1-dimetil-etil)-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- N⁶-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N²-metil-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
- 15 2-{4-[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida;
- N⁶-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
- 20 [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;
- 25 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-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-amina;
- 30 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;
- 35 N⁶-[2-Piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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;
- 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-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;
- 45 (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;
- 50 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;
- 55 N²-Metil-N⁶-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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
- 60 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;
- 65 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;
- 5 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;
- 10 [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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 N⁶-[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 N²-Metil-N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
- 30 N²,N²-Dimetil-N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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-(piperazina-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-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-amina;
- 35 [2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-amina;
 [4-((Morfolina-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;
- 40 [4-((Piperazina-1-sulfonil)-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 N⁶-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N²,N²-dimetil-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
- N⁶-[2-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
- 45 [4-((1-Metilaminometil-ciclopropil)-fenil)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 N²-Metil-N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
- 50 N²,N²-Dimetil-N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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;
- 55 [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;
- 60 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;
- 65 (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;
 5 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;
 10 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;
 15 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;
 20 [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;
 25 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;
 30 Amida del ácido 1-{4-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropanocarboxílico;
 (4-Bromo-fenil)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 (4-Metanosulfonyl-fenil)-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 35 [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;
 (1-{4-[2-Piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-ciclopropil)-metanol;
 [2-((2-Metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-(4-trifluorometanosulfonyl-fenil)-amina;
 40 [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;
 45 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;
 50 [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;
 55 [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;
 60 [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;
 65 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-(pirrolidino-1-sulfonil)-fenil]-amina;
 5 (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;
 10 [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;
 15 [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;
 20 [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;
 25 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;
 30 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-((Morfolina-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;
 35 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;
 40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
65. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1.
66. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 33.
- 45 67. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por actividad de TRPV1, que comprende:
- (a) una cantidad eficaz de un agente seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-66; y
 50 (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
68. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-66 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección médica mediada por actividad de TRPV1.
- 55 69. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- (4-terc-Butil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 60 (4-Trifluorometil-fenil)-[7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 (4-terc-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;
 65 (4-terc-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-terc-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)-
 5 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;
 10 (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-terc-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;
 15 [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;
 20 [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)-
 25 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-piridin-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;
 30 (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-terc-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-terc-Butil-fenil)-[7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 (4-terc-Butil-fenil)-[2-isopropil-7-(3-metil-quinoxalin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 35 [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;
 40 (4-terc-Butil-fenil)-(7-ftalazin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)-amina;
 (4-terc-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)-
 45 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-terc-Butil-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 N²,N²-Dimetil-N⁴-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 50 d]azepin-2,4-diamina;
 N²,N²-Dimetil-N⁴-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2,4-diamina;
 55 (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-terc-Butil-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 N⁴-(4-terc-Butil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-
 diamina;
 N²,N²-Dimetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-
 60 diamina;
 N⁴-(4-Cloro-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-(4-Trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 [2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-
 amina;
 65 [2-Metanosulfonil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(4-trifluorometil-fenil)-
 amina;

- N²-Fenil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- N²-Ciclopropil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 5 [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;
- 10 N²-(2-Piperidin-1-il-etil)-N⁴-(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;
- 15 N²-(Tetrahidro-piran-4-il)-N⁴-(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;
- N⁴-(3,4-Dicloro-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 20 N⁴-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 2-{4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-2-metil-propionitrilo;
- (4-terc-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;
- 25 (4-terc-Butil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- N⁴-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- [2-Metil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina;
- 30 N⁴-Bencil-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-bencenosulfonamida;
- N²,N²-Dimetil-N⁴-(4-nitro-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 35 N⁴-(3,4-Dicloro-bencil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- [2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina;
- [2-Metilsulfanil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina;
- 40 [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;
- 45 4-[2-Dimetilamino-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzonitrilo;
- N⁴-(4-Dimetilamino-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- (3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-[2-metoximetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
- 50 N⁴-(4-Metoxi-fenil)-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- N⁴-Indan-2-il-N²,N²-dimetil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- [7-((5-Amino-3-metil-piridin-2-il)-2-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)]-(4-trifluorometil-fenil)-amina;
- 55 [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;
- 60 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;
- 65 [2-((4-Metil-piperazin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)]-(4-trifluorometil-fenil)-amina;

- N²-(2-Metoxi-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 (S)-1-[4-(4-Trifluorometil-fenilamino)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il]-piperidin-3-ol;
- 5 N²-Ciclopropilmetil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 1-{4-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-etanona;
 4-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-benzocitrilo;
 (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)-
- 10 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;
- 15 [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;
- 20 [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)-
- 25 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;
- 30 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;
- 35 2-{4-[2-Azepan-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-propan-2-ol; y
 N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-N⁴-(4-trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40
70. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- 45 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;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;
 5 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;
 10 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;
 15 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;
 20 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;
 25 Sal de 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;
 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;
 30 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;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 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)benzenosulfonamida;
 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;
 55 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)benzenosulfonamida;
 60 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;
 65 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;
 5 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;
 10 ((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;
 15 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;
 20 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;
 25 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;
 30 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;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 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;
 60 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;
 65 N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;

- N²-Metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
2-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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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-Dioxido-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;
- 35 N²-[2-(Metiloxi)etil]-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
2-[3-(Metiloxi)piperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
2-((2S)-2-[(Metiloxi)metil]pirrolidin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 40 N²-(Furan-2-ilmetil)-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
2-Azetidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 45 N²,N²-Dimetil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
2-((4-Metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 50 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;
- 55 2-Azepan-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
2-Azepan-1-il-N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
N²-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 60 N⁴-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
N⁴-[(3,4-Diclorofenil)metil]-N²-[2-(dimetilamino)etil]-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
- 65 N²-Metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
N⁴-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N²-metil-N²-[2-(metiloxi)etil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

- pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 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-
 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;
 10 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-
 15 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;
 20 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-Difluoroazetidín-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 25 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;
 30 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;
 35 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-Dioxidotiomorfolin-4-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N-[4-(1,1-Dimetiletíl)fenil]-2-pirrolidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 amina;
 40 2-Azetidin-1-il-N-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 amina;
 2-Piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-4-amina;
 N-[(3,4-Diclorofenil)metil]-2-piperidin-1-il-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 45 amina;
 N-[4-(1,1-Dimetiletíl)fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-4-amina;
 2-Azepan-1-il-N-[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-
 amina;
 50 N^2 -[2-(Dimetilamino)etil]- N^4 -[4-(1,1-dimetiletíl)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-
 55 d]azepin-4-amina;
 N^4 -[4-(1,1-Dimetiletíl)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;
 60 [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-
 65 il)pirrolidin-2-il]metanol;
 [(2S)-1-(7-[3-(Trifluorometil)piridin-2-il]-4-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-

- d]azepin-2-il]pirrolidin-2-il]metanol;
 N²-[(3R)-Tetrahidrofurano-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N⁴-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-N²-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 5 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 N²-[Tetrahidro-furan-3-il]-N⁴-[4-(trifluorometil-fenil)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2,4-diamina;
 N²-Metil-N²-(1-metiletil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 10 N²-Ciclohexil-N²-metil-N⁴-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-2,4-diamina;
 2-[(7-Azabicciclo[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-
 15 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-(Ciclohexilmetil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2,4-diamina;
 [4-((4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-
 il]morfolin-2-il]metanol;
 20 N²-Metil-N²-(1-metiletil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2,4-diamina;
 [4-((4-[[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]amino)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-
 2-il]morfolin-2-il]metanol;
 2-[2-(1-Metiletil)pirrolidin-1-il]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 25 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-Ciclohexil-N²-metil-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-N⁴-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-
 d]azepin-2,4-diamina;
 2-[(2S o 2R)-2-Metilpiperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 30 2-[(2S o 2R)-2-Metilpiperidin-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
 pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
 N²-(2-Metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-
 2,4-diamina;
 N²-(3-Metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-
 35 2,4-diamina;
 N²-(4-Metilfenil)-N⁴-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-
 2,4-diamina;
 N-[2-[2-(1-Metiletil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridin-3-
 il]metanosulfonamida;
 40 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-
 45 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;
 50 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]piridina-
 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-
 55 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;
 60 2-[(4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridina-3-carbonitrilo;
 2-[(4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]-5,6,8,9-tetrahidro-7H-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]piridina-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;
 65 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;
- 5 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-
- 10 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;
- 15 {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-
- 20 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-
- 25 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;
- 30 N-[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-(tetrahidrofurano-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-(tetrahidrofurano-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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 2-((Tetrahidrofurano-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-Ciclohexiletile)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;
- 5 2-[(1-Ciclopropiletile)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;
- 10 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;
- 15 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-[(Tetrahidrofurano-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;
- 20 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]-5,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-amina;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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;
- 50 [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;
- 55 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;
- 60 [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;
- 65 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;
 5 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;
 10 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;
 15 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;
 20 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 metálico 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;
 25 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)benenosulfonamida;
 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;
 30 (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;
 35 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 metálico 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;
 40 (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 metálico 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;
 45 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;
 50 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 metálico 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;
 55 {5-Cloro-6-[2-piperidin-1-il-4-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-d]azepin-7-il]-piridin-3-il}-metanol;
 N²,N²-Dimetil-N⁶-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 60 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-(piperazina-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;
 65 [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;
 N⁶-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N²-metil-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 2-{4-[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil}-isobutiramida;
 N⁶-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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-(morfolina-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;
 N⁶-[2-Piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-5,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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;
 N²-Metil-N⁶-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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;
 5 (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;
 10 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;
 15 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;
 20 [4-((1,1-Dimetil-2-metilamino-etil)-fenil)-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 N⁶-[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 25 N²-Metil-N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 N²,N²-Dimetil-N⁶-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-amina;
 30 [2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-[4-(morfolina-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-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-amina;
 35 [4-((Morfolina-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-((Piperazina-1-sulfonil)-fenil)-[2-piperidin-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-amina;
 N⁶-[2-Isopropil-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-N²,N²-dimetil-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 40 N⁶-[2-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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;
 45 N²-Metil-N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-2,6-diamina;
 N²,N²-Dimetil-N⁶-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il]-3-trifluorometil-piridina-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;
 50 [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;
 55 (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;
 60 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;
 65 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 (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;
- 20 [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;
- 25 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;
- 30 (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;
- 35 (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;
- 40 [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;
- 45 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;
- 50 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;
- 55 [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;
- 60 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;
- 65 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-(pirrolidino-1-sulfonyl)-fenil]-amina;
 (1-{4-[2-(2-Metil-pirrolidino-1-il)-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil]-ciclopropil)-metanol;
 5 1-{4-[2-(2-Metil-pirrolidino-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-pirrolidino-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;
 10 [2-((2-Metil-pirrolidino-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-pirrolidino-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;
 15 [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;
 20 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;
 25 (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-piperidino-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil]-ciclopropanocarboxílico;
 30 [4-((Morfolina-4-sulfonyl)-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-piperidino-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil]-ciclopropanocarboxílico;
 35 Metilamida del ácido 1-{4-[2-piperidino-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-piperidino-1-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-ilamino]-fenil]-ciclopropanocarboxílico;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 71. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es dolor.
72. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es picor.
73. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es tos.
- 45 74. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es asma.
75. Un compuesto según la reivindicación 68, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es enfermedad inflamatoria del intestino.